

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Utilidad de la ecografía con contraste en la localización
de lesiones paratiroides en pacientes con
hiperparatiroidismo primario**

Paola Andrea Parra Ramírez

MADRID, 2018



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**Utilidad de la ecografía con contraste en la localización
de lesiones paratiroides en pacientes con
hiperparatiroidismo primario**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Paola Andrea Parra Ramírez

Directora

María Cristina Álvarez Escolá

MADRID, 2018



D^a. MARÍA CRISTINA ÁLVAREZ-ESCOLÁ

Jefa de Sección de Endocrinología y Nutrición

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario La Paz

Profesora Asociada de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma

Madrid.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado **“UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CON CONTRASTE EN LA LOCALIZACIÓN DE LESIONES PARATIROIDEAS EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO”** ha sido realizado por D^a. PAOLA ANDREA PARRA RAMÍREZ, bajo mi dirección y supervisión, y reúne la calidad, interés y requisitos legales exigidos para ser defendido en público como Tesis Doctoral, en el orden de la consecución del grado de Doctora en Medicina.

Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid a 28 de febrero de 2018

Fdo. M.C. ÁLVAREZ ESCOLÁ

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Beatriz Barquiel Alcalá por motivarme y alentarme constantemente a seguir adelante, por su gran apoyo y confianza.

Al Dr. Antonio Santiago por todo el tiempo dedicado a este trabajo actuando como radiólogo experto. Siempre dispuesto a ayudarme. Sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros, Dra. Patricia Martín-Rojas y Dr. Arturo Lisbona Catalán por su colaboración y por crear un ambiente de trabajo que hace mucho más fácil el día a día.

A la Dra. M. Cristina Álvarez Escolá por haber aceptado ser mi Directora de tesis y por sus amplios conocimientos en este tema.

A todos los pacientes que aceptaron participar en este estudio y al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario La Paz.

A la Dra. Mireia Cantero Caballero, del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, por sacar tiempo de donde no lo había para ayudarme y por todas sus sugerencias.

A toda mi familia, en especial a mi hermana por haber dedicado horas y horas a leer este trabajo conmigo; a todos ellos por su apoyo incondicional, comprensión, compañía y por haberme animado durante estos 4 años.

A Mauricio

1. ÍNDICE Y ABREVIATURAS

1. ÍNDICE GENERAL

1. ÍNDICE GENERAL	6
1.1 ABREVIATURAS	10
1.2 ÍNDICE DE TABLAS	12
1.3 ÍNDICE DE FIGURAS	14
2. RESUMEN	15
3. INTRODUCCIÓN	22
3.1 HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	22
3.1.1 Epidemiología	22
3.1.2 Manifestaciones clínicas	23
3.1.3 Historia natural	24
3.1.4 Diagnóstico	24
3.1.5 Tratamiento	26
3.2 PRUEBAS DE IMAGEN	33
3.2.1 Ecografía cervical de alta resolución (ECAR)	33
3.2.2 Gammagrafía paratiroidea	35
3.2.3 Tomografía computarizada	38
3.2.4 Resonancia magnética	39

3.3 ECOGRAFÍA CERVICAL CON CONTRASTE	41
4. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	44
4.1 JUSTIFICACIÓN	44
4.2 HIPÓTESIS	44
5. OBJETIVO	45
5.1 OBJETIVO PRINCIPAL	45
5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	45
6. MATERIAL Y MÉTODOS	46
6.1 DISEÑO	46
6.1.1 Tipo de estudio	46
6.1.2 Ámbito del estudio	46
6.2 MUESTRA	46
6.3 PACIENTES	47
6.3.1 Criterios de inclusión	47
6.3.2 Criterios de exclusión	48
6.4 PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN	49
6.4.1 Metodología relacionada con las pruebas de imagen	50
6.5 VARIABLES	52
6.5.1 Variables clínicas	52

6.5.2	Variables bioquímicas.....	52
6.5.3	Variables relacionadas con las pruebas de imagen	53
6.5.4	Variables relacionadas con la cirugía	53
6.6	ESTANDAR DE REFERENCIA.....	54
6.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	54
6.8	ASPECTOS ÉTICO-LEGALES	55
7.	RESULTADOS	56
7.1	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	56
7.2	RESULTADOS DE LA CIRUGÍA	60
7.2.1	Resultados de la Anatomía patológica	61
7.3	RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN	63
7.3.1	Gammagrafía paratiroidea.....	63
7.3.2	Ecografía cervical de alta resolución	64
7.3.3	Ecografía cervical con contraste.....	64
7.3.4	Sensibilidad de las pruebas.....	67
7.4	CONCORDANCIA ENTRE LAS PRUEBAS DE IMAGEN Y EL RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	68
7.5	ASOCIACION ENTRE EL TAMAÑO DEL ADENOMA, ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA Y CIRUGÍA PREVIA, CON LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN	71
8.	DISCUSIÓN	74

9. CONCLUSIONES	82
10. ANEXOS	84
10.1 ANEXO 1: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES.....	84
10.2 ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	88
10.3 ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO ECOGRAFÍA CON CONTRASTE	89
10.4 ANEXO 4: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO.....	91
11. BIBLIOGRAFÍA	92

1.1 ABREVIATURAS

CaRS: Receptor-sensor de calcio.

DMO: Densidad mineral ósea.

ECAR: Ecografía cervical de alta resolución.

ECC: Ecografía cervical con contraste.

FN: Falso negativo.

H: Arteria hiliar

HPTP: Hiperparatiroidismo primario.

mSv: Milisievert.

PMI: Paratiroidectomía mínimamente invasiva.

PTH: Hormona paratiroidea.

RM: Resonancia magnética.

S: Sensibilidad.

SPECT: Tomografía computarizada monofotónica.

T: Glándula tiroides

⁹⁹Tc: Tecnecio 99m.

^{99m}TcO₄: Pertecnato.

TC: Tomografía computarizada.

4D-TC: Tomografía computarizada en 4 dimensiones.

UH: Unidades Hounsfield.

VP: Verdadero positivo.

VR: Valor de referencia.

¹²³I: Yoduro sódico 123.

1.2 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Causas de hiperparatiroidismo secundario	25
Tabla 2 Indicaciones quirúrgicas del Hiperparatiroidismo primario en pacientes asintomáticos	27
Tabla 3 Comparación de la cirugía tradicional con la paratiroidectomía mínimamente invasiva.....	32
Tabla 4 Resumen de la sensibilidad y valor predictivo positivo de las pruebas de imagen en hiperparatiroidismo primario para la detección de adenoma único	43
Tabla 5 Características de los pacientes con hiperparatiroidismo primario.....	58
Tabla 6 Causas de paratiroidectomía convencional en pacientes con hiperparatiroidismo primario	61
Tabla 7 Localizaciones en la anatomía patológica de los adenomas paratiroides.....	62
Tabla 8 Localizaciones en la gammagrafía de los adenomas paratiroides	63
Tabla 9 Localizaciones en la ecografía cervical de alta resolución de los adenomas paratiroides	64
Tabla 10 Localizaciones en la ecografía cervical de alta resolución de los adenomas paratiroides	65
Tabla 11 Sensibilidad de las pruebas de imagen	68
Tabla 12 Distribución de la localización de los adenomas paratiroides según las pruebas de imagen y la anatomía patológica	70
Tabla 13 Concordancia entre las tres pruebas de imagen y la anatomía patológica en lateralidad y cuadrante de localización de la lesión paratiroidea	71

Tabla 14 Tamaño del adenoma (cm) y sensibilidad diagnóstica de las tres pruebas de imagen.....	72
Tabla 15 Resultados de las pruebas preoperatorias y presencia de bocio o tiroides nodular	73
Tabla 16 Resultados de la ecografía con contraste en pacientes con bocio o tiroides nodular	73

1.3 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Cálculo del tamaño de muestra.....	47
Figura 2 Pacientes incluidos en el estudio	56
Figura 3 Distribución de pacientes con hiperparatiroidismo primario intervenidos, por sexo	57
Figura 4 Prevalencia de enfermedad nodular tiroidea en los pacientes intervenidos	59
Figura 5 Distribución de pacientes con hiperparatiroidismo primario intervenidos, por niveles de vitamina D	60
Figura 6 Distribución por tamaño de las lesiones paratiroideas	62
Figura 7 Imagen obtenida con la ecografía con contraste de un adenoma paratiroideo	66
Figura 8 Imagen obtenida con la ecografía con contraste de un adenoma paratiroideo	67
Figura 9 Imagen obtenida con la ecografía con contraste de una adenopatía cervical que simula un adenoma paratiroideo en la ecografía de alta resolución	69

2. RESUMEN

Título: Utilidad de la ecografía con contraste en la localización de lesiones paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Antecedentes: El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una entidad relativamente frecuente que ha aumentado su incidencia en los últimos años; hasta en cinco veces, en relación con un diagnóstico más temprano y una tendencia al envejecimiento de la población. Se caracteriza por la secreción autónoma y no regulada de hormona paratiroidea (PTH) por parte de una o varias glándulas paratiroides, que resulta en una pérdida de la homeostasis normal del calcio. El diagnóstico se realiza cuando existen concentraciones séricas elevadas de PTH con niveles de calcio normal o elevado en ausencia de otras causas que justifiquen la elevación de la PTH. El tratamiento más óptimo es el quirúrgico mediante la extirpación de la glándula patológica. Los dos abordajes quirúrgicos utilizados son la paratiroidectomía con exploración cervical de las cuatro glándulas y la paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI). Dado que entre el 80 y 85% de los pacientes con HPTP solo existe una glándula patológica (adenoma único), en los últimos años, han ganado terreno las técnicas quirúrgicas menos invasivas. En este contexto, ha adquirido cada vez más relevancia el estudio topográfico prequirúrgico con pruebas de imagen.

Teniendo en cuenta que no existe una prueba de imagen totalmente sensible, que en ocasiones existen resultados discordantes, que en hasta un 18% de los pacientes resultan negativas y que por otra parte existen varios estudios que demuestran la superioridad de la ecografía cervical con contraste (ECC) en la detección de lesiones paratiroides; decidimos evaluar su utilidad en la localización de estas lesiones en pacientes con HPTP en nuestro medio.

Objetivos del estudio: Evaluar la sensibilidad de la ECC para localizar lesiones paratiroides en pacientes con HPTP con respecto a las técnicas habitualmente utilizadas.

Como objetivos secundarios establecimos:

- Evaluar la concordancia entre las pruebas de imagen según la localización anatómica de la lesión por cuadrante y lateralidad.
- Describir el comportamiento de las pruebas de imagen según el tamaño de la lesión paratiroidea.
- Determinar si existe asociación entre el antecedente de enfermedad nodular tiroidea y el resultado de las pruebas de imagen.

Material y métodos: Entre diciembre de 2013 y diciembre de 2017, 45 pacientes consecutivos (7 varones y 38 mujeres) con diagnóstico confirmado de HPTP e indicación quirúrgica fueron estudiados en las consultas externas del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario La Paz de Madrid, según la práctica clínica habitual. Utilizamos técnicas de imagen de primera línea [una gammagrafía Tecnecio-99m (^{99m}Tc) Sestamibi/SPECT y una ecografía cervical de alta resolución (ECAR)], añadiendo la ECC como técnica de localización, todas ellas solicitadas en paralelo.

Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 18 años, pacientes con diagnóstico bioquímico de HPTP definido por hipercalcemia (valores calcio sérico mayores del límite superior del laboratorio -10,2 mg/dl- de nuestro hospital), PTH intacta elevada (≥ 65 pg/ml), indicación de tratamiento quirúrgico y capacidad para otorgar el consentimiento informado.

Se excluyeron las mujeres embarazadas o con lactancia materna, pacientes con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica moderada (filtrado glomerular ≤ 30 ml/min) o déficit de vitamina D (<10 ng/ml), hiperparatiroidismo recurrente o persistente (intervenidos previamente con paratiroidectomía), pacientes con otras causas de hipercalcemia (hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hipertiroidismo no controlado, insuficiencia adrenal, hipercalcemia tumoral o de origen farmacológico y enfermedades granulomatosas), antecedente de alergia al medio de contraste (SonoVue®) o

contraindicaciones para su uso (síndrome coronario reciente, insuficiencia cardíaca clase funcional III/IV de la AHA, hipertensión pulmonar grave) y aquellos pacientes que el investigador consideró no candidatos de estudio por sus comorbilidades.

Como hipótesis de trabajo planteamos la superioridad de la ECC en la detección de lesiones paratiroides en pacientes con HPTP, comparada la gammagrafía ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT.

Se llevó a cabo un estudio de validez diagnóstica donde la ECC fue evaluada teniendo como estándar de referencia los hallazgos en la anatomía patológica, siendo esta comparación independiente y ciega. Sólo fueron incluidos en el análisis los pacientes a quienes se les aplicó el estándar de referencia (anatomía patológica). Se estimó un tamaño mínimo de la muestra de 21 pacientes para detectar una diferencia en la sensibilidad del 28% respecto a la gammagrafía paratiroidea, con un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y asumiendo una pérdida del 5% de los pacientes.

Las pruebas de imagen fueron programadas según la disponibilidad de cada uno de los servicios implicados. La gammagrafía ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT y la ECAR fueron interpretadas por los diferentes Especialistas en Medicina Nuclear y Radiología siguiendo la práctica clínica habitual. La ECC fue realizada por un único radiólogo experto. Todos los facultativos desconocían el resultado de las otras pruebas solicitadas.

Con la ECAR modo B se valoró el tiroides y paratiroides utilizando los ecógrafos de marca Toshiba Aplio con un transductor lineal multifrecuencia PLT-805 AT (6,6-9 MHz) o un Samsung RS80A Prestige con transductor lineal L3-12A (3-8 MHz), con el paciente en posición supina y el cuello extendido. Cuando fue posible identificar una lesión paratiroidea se procedió a una evaluación con Doppler color para caracterizar la microcirculación y perfusión.

La gammagrafía fue realizada con una gammacámara General Electric, con doble cabezal y equipada con colimador de alta resolución. En todos los pacientes se realizó un estudio tomográfico SPECT cervical.

Para la ECC se utilizó un ecógrafo marca Phillips iU22 con transductor lineal multifrecuencia L9-3 (3-9 MHz), con el paciente en posición supina y el cuello extendido. El medio de contraste, SonoVue® (Rovi-Bracco Imaging S.p.A Inc., Milán, Italia), fue administrando en un bolo intravenoso de 2,4 ml para cada hemicuello seguido de un bolo de 10 ml de Suero Fisiológico 0.9% mediante un catéter periférico cubital. Se realizó una evaluación dinámica mediante la grabación de un video de mínimo 3 minutos para cada hemicuello, incluyendo cortes axiales y coronales, que fue revisado en forma independiente a las pruebas de imagen previas.

En las pruebas donde se detectó una lesión paratiroidea se incluyeron los siguientes datos: hallazgo de adenoma único, adenomas múltiples o ausencia de lesión; lateralización del adenoma paratiroideo (derecho o izquierdo) y cuadrante de localización del adenoma paratiroideo (superior e inferior).

Los pacientes que cumplieron criterios quirúrgicos y aceptaron dicha opción terapéutica fueron remitidos al Servicio de Cirugía General u Otorrinolaringología de nuestro hospital. Se utilizaron los criterios de Irvin (descenso mayor del 50% de la PTH al comparar la medición antes de la incisión con la medición 10-15 minutos después de retirar el adenoma) para valorar la PTH intraoperatoria en las intervenciones que lo precisaron.

Durante el período que abarcó el estudio, el seguimiento fue realizado en las consultas externas por el servicio de Endocrinología y Nutrición.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SAS® 9.3. SAS Institute Inc. Cary. NC, USA, incluyendo un análisis descriptivo y análisis de concordancia (índice Kappa). Para establecer la asociación entre variables cualitativas y proporciones se utilizó el estadístico de Chi-cuadrado de Pearson (χ^2). Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando el grado de significación presente una $p < 0.05$.

Este estudio siguió las normas de buena práctica clínica y los principios éticos para la investigación médica sobre humanos, respetado el principio de autonomía. El protocolo fue aceptado por la Comisión de Investigación y el

Comité Ético del Hospital Universitario La Paz, con un informe favorable el 30 de septiembre de 2013.

Resultados: En total, 29 pacientes fueron intervenidos; 7 varones y 22 mujeres con una media de edad de 55.1 ± 12.1 años y 59.8 ± 13.3 años respectivamente.

En nuestros datos obtuvimos un porcentaje de mujeres afectas del 76%, con una relación mujer: hombre de 3:1 y una tendencia de mayor presentación en mujeres postmenopáusicas. Además, nuestros pacientes se caracterizaron por tener una alta prevalencia de enfermedad nodular tiroidea concomitante (65.5%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes del HPTP fueron la nefrolitiasis (28%) y la osteoporosis (el fémur estaba comprometido en 28% de los casos y la columna lumbar en el 24%).

El valor promedio de calcio sérico preoperatorio fue 11 ± 0.4 mg/dl y los valores de PTH presentaron una mediana de 95 pg/ml (Rango intercuartílico 75-127). La media de la calciuria preoperatoria fue de $327,8 \pm 187,5$ mg/24 horas.

El 69% de los pacientes recibieron suplementación con vitamina D previa a la intervención quirúrgica, manteniendo valores de 25-hidroxivitamina D mayores de 20 ng/ml en el 75.9% de los casos.

La aproximación mínimamente invasiva (PMI) fue considerada en 17 pacientes (58.6%) mientras que 12 pacientes (41,4%) fue desestimada, por las siguientes razones: 3 pacientes requirieron tratamiento quirúrgico tiroideo concomitante, en 2 pacientes hubo discordancia entre las técnicas de localización, 5 pacientes tuvieron las 3 pruebas de imagen negativas, 4 de ellos requirieron tratamiento quirúrgico del tiroides. En dos pacientes se encontraron 2 adenomas paratiroides, uno de ellos requirió también cirugía tiroidea. El descenso medio de la PTH intraoperatoria fue de $75.11\% \pm 11.4$.

En el estudio anatomopatológico de las glándulas extirpadas en los 29 pacientes, todos correspondieron a adenomas paratiroides. En todos los

pacientes intervenidos se encontró alguna glándula patológica. No hubo casos de adenomas ectópicos.

En total se documentaron 31 adenomas paratiroides dado que dos pacientes (6.8%) presentaron adenomas bilaterales: 4 adenomas tenían localización superior derecha, 6 superior izquierda, 11 inferior derecha y 6 inferior izquierdo.

El peso de las glándulas extirpadas osciló entre 0.1 y 4 gramos con una media de 0.76 ± 0.8 gramos.

El tamaño medio de las paratiroides extirpadas fue de 1.6 ± 0.6 cm, distribuidos de la siguiente forma: 12 lesiones (39%) tenían un tamaño entre 0.3 -1.3 cm, 16 lesiones (51%) entre 1.4 - 2.4 cm y 3 lesiones (10%) entre 2.5 - 3.5 cm.

Mediante la realización de ECC, se documentaron lesiones paratiroides en 18 pacientes y en 2 de ellos se informó la presencia de doble adenoma; en contraste con los 14 pacientes identificados con la ECAR. La gammagrafía detectó glándulas patológicas en 21 pacientes.

La sensibilidad de la ECC para la detección de lesiones paratiroides fue de 62.1% (IC 95% 42.3- 79.3), similar a la ECAR (48.3%, IC 95% 29.4-67.6, $p=0.1$) y a la de la gammagrafía paratiroidea (72.4%, IC 52.7-87.3, $p= 0.74$).

La totalidad de los casos de adenomas dobles (2 casos) confirmados con anatomía patológica, pudieron ser detectados con la ECC. La gammagrafía paratiroidea no identificó ninguno de los casos de adenomas dobles y la ECAR sobreestimó su presencia (falsos positivos por adenopatías).

La sensibilidad aumentó al 82.7% (IC95% 63.5-93.4) cuando se utilizaron conjuntamente los resultados de la gammagrafía y la ECC. Al utilizar las tres pruebas conjuntamente (gammagrafía, ECAR, ECC), la sensibilidad no se modificó del valor anterior.

La gammagrafía y la ECC tuvieron similar concordancia en lateralidad con la anatomía patológica con un cociente Kappa de 0.47 ($p <0.005$). Sin embargo, la ECAR tuvo menor capacidad de discriminación de la lateralidad. En cuanto

al cuadrante de localización de la glándula patológica, las tres técnicas tuvieron una débil concordancia con el resultado de anatomía patológica ($p > 0.05$).

No se encontró asociación entre el tamaño de la lesión paratiroidea y los hallazgos de las tres pruebas diagnósticas ($p > 0.05$). La media del tamaño de los adenomas que no fueron identificados por ninguna de las pruebas de imagen fue 1.15 cm, con un mínimo de 0.3 cm y un máximo de 2 cm.

Tampoco se encontró asociación entre la presencia de enfermedad nodular tiroidea concomitante ($\chi^2 = 1.06$; $p = 0.3$) o antecedente de cirugía cervical ($\chi^2 = 0.32$; $p = 0.56$) con los resultados de las diferentes técnicas de imagen.

No se presentaron efectos adversos con el medio de contraste sonográfico.

Conclusiones:

En nuestro estudio, la ECC no fue más sensible para localizar las lesiones paratiroides que la ECAR y la gammagrafía ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT. Sin embargo, la ECC identificó la totalidad de los casos de adenomas múltiples y discriminó adecuadamente entre los ganglios linfáticos y las glándulas paratiroides patológicas.

Son necesarios estudios multicéntricos que permitan validar la utilidad esta técnica prometedora.

3. INTRODUCCIÓN

3.1 HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El HPTP es una entidad caracterizada por la secreción autónoma y no regulada de hormona paratiroidea (PTH) que resulta en una pérdida de la homeostasis normal del calcio. De esta forma existe hipercalcemia o niveles de calcio sérico normal-alto con valores séricos de PTH elevados o inapropiadamente normales. La sobreproducción de PTH puede ser debida a la presencia de un adenoma, hiperplasia o carcinoma en de alguna de las glándulas paratiroides.

3.1.1 Epidemiología

El HPTP representa la tercera endocrinopatía más frecuente en la práctica clínica, después de la diabetes mellitus y la osteoporosis, con una prevalencia estimada de 1 a 7 casos por 1000 adultos ^{[1][2]}.

Además, es la primera causa de hipercalcemia en el paciente ambulatorio.

Tiene un pico de incidencia en la séptima década de vida, con mayor prevalencia en las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, la incidencia es similar entre hombres y mujeres menores de 45 años.

La principal causa del HPTP es el adenoma paratiroideo solitario, en cerca del 80-85% de los casos, seguido de la hiperplasia de las cuatro glándulas (10-15%), los dobles adenomas (4-5%) y el carcinoma paratiroideo (menos del 1%) ^{[3][4]}.

En la mayoría de los casos es una enfermedad esporádica, aunque puede presentarse como hiperparatiroidismo familiar aislado o en el seno de una as Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y 2A.

3.1.2 Manifestaciones clínicas

La presentación clínica ha variado en las últimas décadas pasando de una forma clásica de larga evolución caracterizada por hipercalcemia moderada a grave, nefrolitiasis y compromiso óseo, a un fenotipo clínico leve o asintomático a menudo diagnosticado incidentalmente, sin compromiso de órgano blanco y con valores de calcio normales.

La medición del calcio sérico en la bioquímica de rutina, gracias a la introducción de los analizadores automatizados multicanal, probablemente haya contribuido al diagnóstico en estadios más incipientes. Actualmente la gran mayoría de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico ^[4].

La nefrolitiasis es la manifestación clínica más común ocurriendo en cerca del 20% de los pacientes con esta enfermedad. La nefrocalcinosis se observa en formas muy avanzadas de la enfermedad.

La descripción clásica del HPTP incluye otras muchas complicaciones como la osteoporosis e incremento del riesgo de fractura, osteítis fibrosa quística, estreñimiento, pancreatitis, úlcera péptica, alteraciones neuropsiquiátricas, diabetes insípida nefrogénica, hipertensión arterial y miopatía proximal. Algunos síntomas inespecíficos incluyen astenia, debilidad, dolor óseo e insomnio.

La osteoporosis tiene una prevalencia variable entre 39-62.9%, con afectación predominante del hueso cortical, como en el radio distal ^[5]. No obstante, la densidad mineral ósea (DMO) también está reducida en el cuello femoral (donde existe un componente mixto de hueso cortical y trabecular) y la columna lumbar (predominantemente trabecular). Menos del 3% de los afectados tienen compromiso óseo grave.

A nivel cardiovascular se ha asociado el HPTP sintomático y las formas leves con hipertensión arterial, arritmias, disfunción endotelial, calcificación valvular, hipertrofia ventricular izquierda, disglucosis y síndrome metabólico ^[6].

En los pacientes asintomáticos el único hallazgo puede ser la osteoporosis silente.

3.1.3 Historia natural

La historia natural del HPTP varía acorde con la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Los pacientes sintomáticos que no son tratados quirúrgicamente usualmente presentan nefrolitiasis recurrente con disfunción renal secundaria.

En distintos estudios observacionales se ha observado que los pacientes asintomáticos con hipercalcemia leve permanecen estables por más de 8 años en las mediciones de calcio sérico, PTH, creatinina, calcio urinario y densidad mineral ósea [7]. No obstante, en el estudio de Rubin *et al* [4] se observó que un 37% de los pacientes con HPTP asintomático llegaban a tener indicación quirúrgica en un periodo de seguimiento mayor de 15 años por progresión de la enfermedad caracterizada por deterioro de la DMO, empeoramiento de la hipercalcemia o nefrolitiasis. Específicamente, mostró una reducción en la DMO en 10% y 35% a nivel de cuello femoral y radio distal respectivamente, mientras que permaneció estable en la columna lumbar.

3.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico se realiza cuando existen concentraciones séricas elevadas de PTH o inapropiadamente normales, confirmadas al menos en 2 ocasiones con niveles de calcio normal o elevado en ausencia de otras causas que justifiquen la elevación de la PTH, como en caso del hiperparatiroidismo secundario (Tabla 1).

Tabla 1 Causas de hiperparatiroidismo secundario

Causas

1. Insuficiencia renal

Disminución de la síntesis de calcitriol

Hiperfosfatemia

2. Ingesta disminuida de calcio

3. Disminución de la absorción intestinal de calcio

Deficiencia de vitamina D

Cirugía bariátrica

Enfermedad celíaca

Enfermedad pancreática

4. Pérdidas renales de calcio

Hipercalciuria idiopática

Diuréticos de asa

5. Fármacos inhibidores de la resorción ósea

Bifosfonatos

Denosumab

6. Síndrome de hueso hambriento

Adaptado de Martínez G, Guadalix S, Hawkins F. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico un problema en aumento. Med Clin (Barc). 2013; 141:125-129^[8]

3.1.4.1 Pruebas de imagen

Si bien el diagnóstico del HPTP es clínico, las pruebas de imagen juegan un papel complementario al intentar localizar la glándula paratiroides patológica y así brindar una mayor información al cirujano de cara a planificar la intervención. Sin embargo, los falsos positivos o negativos son posibles y pueden variar entre diferentes centros.

Estas pruebas pueden adquirir un valor añadido al valorar adenomas paratiroides ectópicos o múltiples, principal causa de fallo quirúrgico siendo el 53% y 37% respectivamente ^[9].

La localización ectópica de las glándulas paratiroides es el resultado de una migración aberrante durante el desarrollo embrionario, afectando principalmente a las glándulas paratiroides inferiores. Estas se pueden encontrar con mayor frecuencia en el mediastino anterior y en el timo, mientras que las glándulas paratiroides superiores se encuentran más frecuentemente en el mediastino posterosuperior. La prevalencia de glándulas ectópicas varía del 28% al 42% en las series de autopsias y del 6.3% al 16% en las series quirúrgicas de pacientes con HPTP ^[10].

Entre los procedimientos más utilizados para establecer la localización de la glándula patológica están la ecografía cervical de alta resolución (ECAR), la gammagrafía paratiroidea, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía con emisión de positrones.

3.1.5 Tratamiento

La paratiroidectomía es la única opción potencialmente curativa en los pacientes con HPTP. Está indicada en aquellos pacientes con HPTP sintomático o con evidencia de compromiso de órgano blanco; con una tasa alta de curación (95-98%) y baja tasa de complicaciones ^[11]. También debe ser

considerada en pacientes asintomáticos jóvenes (<50 años) o con una o más características mencionadas en la Tabla 2 ^[12].

Tabla 2 Indicaciones quirúrgicas del Hiperparatiroidismo primario en pacientes asintomáticos

Criterio	Indicación
Aumento del calcio sérico con respecto al límite superior del rango normal	1mg/dl
Óseo	a. Densitometría: T-score < -2.5 en columna lumbar, cadera, cuello femoral o tercio distal del radio; o una reducción significativa de la densidad ósea. b. Fractura vertebral detectada por Rx, RM, TC
Renal	a. Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min. b. Clínica de litiasis renal o confirmación mediante RX, ecografía o TC.

RX: Radiografía columna; RM: Resonancia magnética; TC: Tomografía computarizada

Los beneficios de la cirugía están dados a diferentes niveles desde la mejoría a nivel óseo, de los síntomas neuropsiquiátricos, cambios cognitivos, mejoría de la calidad de vida y de los síntomas neuromusculares.

Muchos estudios han demostrado una evidencia sólida del beneficio de la paratiroidectomía exitosa sobre la salud ósea. En cuatro estudios clínicos aleatorizados, los pacientes tratados con una exitosa paratiroidectomía tuvieron un incremento significativo de la DMO especialmente en la columna lumbar y en la cadera ^{[13] [14] [15] [16]}. Este incremento puede ser más del 14% después de una cirugía exitosa, observándose el mayor beneficio en los primeros 12 meses

postcirugía cuando puede aumentar la DMO entre el 6 y 10% ^[17]. Un estudio de cohortes retrospectivo también mostró la efectividad de la paratiroidectomía en el riesgo de fracturas. La paratiroidectomía se asoció con un 64% de reducción del riesgo absoluto de fractura de cadera comparado con la observación ^[18].

En una revisión sistemática de cuatro estudios que utilizaron encuestas de calidad de vida validadas realizadas en el pre y posoperatorio de pacientes con HPTP, para evaluar áreas como el funcionamiento físico, desempeño social, dolor corporal, vitalidad, percepción de la salud en general, entre otras; se encontró una mejoría significativa en varios dominios tras la cirugía. Los hallazgos más frecuentes fueron la mejoría en la vitalidad, el bienestar físico y emocional ^[19].

Varios estudios han demostrado mejoría a nivel neuromuscular tras la cirugía, con recuperación significativa de la fuerza muscular y de los movimientos finos a las cuatro semanas posoperatorias ^{[20] [21]}.

Existen dos opciones quirúrgicas en los pacientes sin antecedentes quirúrgicos a nivel cervical ^[22]:

- Exploración cervical bilateral y la
- Exploración cervical unilateral según los resultados de las pruebas de imagen preoperatorias junto con medición intraoperatoria de PTH para confirmar la probabilidad de curación, conocida como paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI).

3.1.5.1 Paratiroidectomía con exploración cervical bilateral

Es la aproximación quirúrgica tradicional, realizada bajo anestesia general y con exploración de las cuatro glándulas paratiroides a través de una incisión

cervical transversal (de mínimo 3 cm), independientemente de los resultados de las pruebas de imagen.

En algunos centros es la técnica preferida dada la baja sensibilidad de los estudios preoperatorios para demostrar enfermedad multiglandular.

La mayoría de las glándulas paratiroides son identificadas en la localización típica anatómicamente; las superiores se localizan en el espesor de la cápsula tiroidea y las inferiores entre el polo inferior del tiroides y el timo. Si no se detecta una glándula patológica en dichas localizaciones, la exploración continúa valorando zonas de posible localización ectópica glandular como el timo, el mediastino anterior, espacio retroesofágico, receso traqueoesofágico y por último la glándula tiroides. En esta técnica, todas las glándulas deben ser identificadas antes de proceder a la extirpación de alguna de ellas ^[23].

Realizada por cirujanos expertos el porcentaje de curación oscila entre el 95 y 98% ^[8], con tasas de enfermedad persistente menores del 6%. La presencia de complicaciones es cercana al 3%, incluyendo lesión del nervio laríngeo recurrente, hipocalcemia posoperatoria y hematoma cervical ^[24].

3.1.5.2 Paratiroidectomía mínimamente invasiva

La PMI ha ganado aceptación en las últimas dos décadas en el mundo quirúrgico como una alternativa segura y efectiva de paratiroidectomía. En ella el cirujano, basándose en los resultados de los estudios preoperatorios de imagen que han identificado una glándula paratiroides patológica, reseca la glándula señalada con una exploración limitada minimizando el trauma tisular.

La intervención puede ser realizada bajo anestesia general o regional y con técnica abierta o endoscópica mediante una incisión cervical cercana a 2.5 cm.

Aunque las imágenes preoperatorias sugieran un adenoma único, siempre debe confirmarse la curación bioquímica intraoperatoria mediante la medición

de PTH. La PTH basal debe disminuir después de la manipulación cervical en casos de adecuada resección. En el caso de que esto no se cumpla, el cirujano deberá continuar la exploración y resecar las glándulas adicionales patológicas.

Con esta técnica se han descrito tasas de curación mayores del 98% con tasas mínimas de lesión del nervio recurrente (<1%) [25] y de hipocalcemia permanente (0.5%) [26]. El éxito de una aproximación mínimamente invasiva es altamente dependiente de la exactitud de los resultados de las pruebas de imagen. Justamente, la optimización de la localización preoperatoria ha permitido que la PMI tenga una tasa de éxito similar a la cirugía bilateral tradicional.

En la tabla 3 se muestran las diferencias entre las dos técnicas quirúrgicas.

3.1.5.3 Tratamiento médico

En general, el tratamiento farmacológico para los pacientes asintomáticos se reserva cuando a pesar de cumplir criterios quirúrgicos se desestima la cirugía por la existencia de comorbilidades importantes u otras circunstancias que contraindiquen el tratamiento quirúrgico o exploración cervical anterior sin éxito. También debiera considerarse esta opción en pacientes que rechazan la intervención.

El tratamiento médico ideal sería aquel que obtuviera resultados similares a la paratiroidectomía, es decir, que normalizara los niveles de calcio, PTH y calciuria, aumentase la DMO y disminuyera el riesgo de fracturas y litiasis renal. Desafortunadamente, ninguno de los tratamientos disponibles cumple todos estos objetivos.

Habitualmente se opta por tratamientos que mejoran la DMO, reducen los niveles séricos de calcio y optimizan los niveles de vitamina D.

Se recomienda un aporte de vitamina D entre 600 y 1000 UI/día con el objetivo de lograr unos niveles mínimos de 25-hidroxivitamina D mayores de 20 ng/dl, vigilando siempre la calcemia y la excreción urinaria de calcio que pueden empeorar con el tratamiento.

El Alendronato es el bifosfonato más extensamente evaluado en HPTP. Muchos estudios han mostrado que el alendronato incrementa la DMO y reduce los marcadores de recambio óseo ^[27]. Puede resultar una opción en pacientes con DMO baja, no candidatos a cirugía como protección esquelética.

El Cinacalcet es un calcimimético que se une al receptor-sensor del calcio (CaSR) presente en diferentes tejidos, aumentando su sensibilidad. Su efecto se traduce en disminución de los niveles séricos de calcio, pero no modifica la DMO o la calciuria. Ha demostrado normalizar la calcemia en pacientes con HPTP no candidatos a cirugía ^{[28] [29]}.

Tabla 3 Comparación de la cirugía tradicional con la paratiroidectomía mínimamente invasiva

Características	Cirugía tradicional	Paratiroidectomía mínimamente invasiva
Preoperatorio		
Evaluación	Igual	Igual
Criterios de cirugía	Igual	Igual
Prueba de imagen	No requerida	Siempre requerida
Perioperatorio		
Anestesia general	Casi frecuente	No requerida
Exploración bilateral	Siempre	No requerida en muchos casos
Visualización de todas las paratiroides	Siempre	No requerida en la mayoría de casos
Medición de PTH intraoperatoria	Puede ser utilizada	Esencial/Siempre
Complicaciones	Más frecuentes (3%)	Menores (<1%)
Posoperatorio		
Hospitalización	Más días	Menos días
Seguimiento	Igual	Igual
Económico		
Coste total		Disminuye
(Incluyendo PTH, pruebas de imagen y estancia hospitalaria)		(Se ahorran una media de 1472 dólares por paciente vs. Cirugía convencional)

Modificado de Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. «Parathyroid localization and implications for clinical management.» *J Clin Endocrinol Metab.*2013;98(3): 902-912. ^[30]

3.2 PRUEBAS DE IMAGEN

Las técnicas de localización preoperatoria de las glándulas paratiroides anormales en pacientes con HPTP han llegado a ser indispensables en la era de la PMI, principalmente para determinar los candidatos a este tipo de intervención.

La ECAR y la gammagrafía paratiroidea Tecnecio-99m (^{99m}Tc) Sestamibi son las pruebas más utilizadas. La RM y la TC se suelen reservar en casos de resección incompleta o HPTP recurrente.

3.2.1 Ecografía cervical de alta resolución (ECAR)

La ECAR es una herramienta muy útil en la localización de las glándulas paratiroides patológicas, dado que las glándulas normales no son visualizadas habitualmente con el ultrasonido por su pequeño tamaño (5x3x1mm) y su ecogenicidad similar al tejido tiroideo.

Los adenomas paratiroides suelen tener un tamaño mayor e incluso pueden tener un volumen hasta 10 veces superior que el de una glándula paratiroides normal, facilitando su identificación y confirmación en diferentes planos mediante la ECAR.

Las glándulas hiperplásicas al ser de menor tamaño son más difíciles de diagnosticar con la ECAR.

Los adenomas se observan como lesiones ovaladas, bien definidas, homogéneamente hipoecogénicas con relación al tejido tiroideo adyacente y con una prominente rama arterial penetrando en uno de sus polos que se ramifica periféricamente y forma un arco vascular característico en el estudio Doppler-Color ^[31]. Además, los adenomas son incompresibles a la presión, comparados con los tejidos blandos adyacentes.

Entre las ventajas que ofrece esta técnica están su fácil disponibilidad, bajo coste, ausencia de exposición al paciente a radiación ionizante y que permite el estudio concomitante y en tiempo real de la glándula tiroidea.

Esto último adquiere importancia dado que la incidencia de enfermedad nodular tiroidea en pacientes con HPTP concurrente oscila entre 29-51% en las grandes series, mientras que la incidencia de malignidad tiroidea fluctúa entre 2-6% ^[32] ^[33]. Por tanto, la evaluación simultánea de los nódulos tiroideos que requieran cirugía, contribuye a evitar las intervenciones cervicales repetidas y en consecuencia el aumento de la morbilidad.

Entre las desventajas que tiene la ECAR está la dificultad en la detección de adenomas paratiroides ectópicos por la limitada visualización del mediastino superior y la mala ventana acústica creada por el esqueleto suprayacente o por la columna de aire de la tráquea ^[34].

Por otra parte, los resultados dependen de la experiencia del radiólogo y de las condiciones anatómicas de los pacientes como el cuello corto, la obesidad o la limitación para el hiperextensión cervical.

La sensibilidad de la ECAR para la detección de adenomas paratiroides únicos oscila en grandes series publicadas entre 64% y 89% ^[35] ^[36].

En un metaanálisis que incluyó 54 estudios realizados entre 1995 y 2003, la ECAR preoperatoria mostró una sensibilidad para la detección de los adenomas solitarios, hiperplasia y dobles adenomas de 79% (IC 95% 77-80%), 35% (IC95% 30-40%) y 16% (IC 95% 4-28) respectivamente ^[37].

Siperstein llevó a cabo un estudio prospectivo que incluyó 350 pacientes con HPTP a quienes se les realizó una ECAR y gammagrafía preoperatoria. Estos pacientes fueron llevados inicialmente a una paratiroidectomía limitada y guiada según los hallazgos de las pruebas de imagen con mediciones intraoperatorias de PTH y posteriormente, se les realizó una exploración de las glándulas paratiroides restantes, para determinar si existía alguna alteración adicional que no hubiera sido detectada por dichas pruebas. En este estudio, la

ECAR identificó correctamente los adenomas únicos y su localización en el 74% de los casos [38].

Los ganglios linfáticos representan una causa frecuente de falsos positivos, especialmente cuando existe una tiroiditis linfocítica de base. No obstante, el hallazgo ecográfico que más contribuye a la precisión en el diagnóstico de los adenomas paratiroides es la visualización de la arteria polar correspondiente, aumentando la sensibilidad del 73% al 88% [39].

La enfermedad nodular tiroidea también puede conllevar a errores diagnósticos. El bocio multinodular en muchos casos limita la evaluación ecográfica de los adenomas paratiroides al producir una distorsión anatómica glandular, llevando en algunos casos a interpretar los nódulos tiroideos posteriores como lesiones paratiroides.

Sin embargo, hay que señalar que la sensibilidad de la ECAR puede disminuir en los casos de antecedente quirúrgico cervical o tiroideo al distorsionar la anatomía normal.

3.2.2 Gammagrafía paratiroidea

El radiotrazador más utilizado en esta técnica es el ^{99m}Tc -Sestamibi. Es una molécula lipofílica que se deposita en células con alta concentración de mitocondrias. Hay que tener en cuenta que en condiciones normales las glándulas paratiroides no se detectan en la gammagrafía.

Las glándulas adenomatosas o hiperplásicas si suelen mostrar una gran afinidad por la captación del ^{99m}Tc -Sestamibi y a menudo retienen el radiotrazador por mucho más tiempo que el tiroides adyacente.

Existen dos técnicas clásicas para la realización de la gammagrafía de paratiroides, la gammagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi en dos fases y la gammagrafía de sustracción ^{99m}Tc -Sestamibi/pertecnato ($^{99m}\text{TcO}_4$)- ^{99m}Tc -Sestamibi/yoduro sódico (^{123}I).

En la primera técnica se realiza un protocolo de fase dual que consiste en administrar 20-30 mCi de ^{99m}Tc -Sestamibi por vía intravenosa con obtención de imágenes en proyección anterior tempranas, llamada fase tiroidea, (10-15 minutos después de la administración del radiotrazador) y tardías, llamada fase paratiroidea (2-3 horas después). Las imágenes incluyen la región cervical y el tórax con el fin de detectar posibles adenomas ectópicos. Se considera positivo para patología paratiroidea todo foco de incremento de captación situado en la región cervical o mediastino, que persista en las imágenes tardías [40].

La segunda técnica requiere la realización de una gammagrafía tiroidea con $^{99m}\text{TcO}_4$ o ^{123}I que será utilizada para sustraer la actividad tiroidea presente en la gammagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi. Las captaciones focales resultantes de dicha sustracción serán motivadas por las glándulas paratiroides anómalas. Su uso se ha limitado por los prolongados tiempos de adquisición de las imágenes en donde el paciente debe permanecer inmóvil lo que motiva que, con frecuencia, y a pesar de los dispositivos de corrección existentes, se produzcan artefactos por movimiento.

La gammagrafía ^{99m}Tc -Sestamibi tiene la ventaja de ser menos operador dependiente en la interpretación de los resultados comparada con la ECAR y permitir la identificación de adenomas ectópicos.

La desventaja más evidente de esta prueba reside en los potenciales falsos positivos causados por lesiones tiroideas como los adenomas tiroideos, el bocio multinodular o el tiroides ectópico [26]. Los nódulos tiroideos pueden concentrar ^{99m}Tc -Sestamibi y motivar un resultado erróneo. Un nódulo tiroideo puede disminuir la sensibilidad entre un 15 a 39%. Además, las neoplasias foliculares y los tumores de células de Hürthle son particularmente ávidos por el ^{99m}Tc -Sestamibi.

Un lavado precoz del radiotrazador por el adenoma paratiroideo o retraso en el lavado de la glándula tiroidea puede dar lugar a falsos negativos ya que no permite una adecuada evaluación de la fase tardía. También pueden ocurrir en casos de hiperplasia paratiroidea o los dobles adenomas.

En las diferentes series de pacientes con HPTP estudiados con gammagrafía ^{99m}Tc -Sestamibi la sensibilidad para detectar adenomas únicos reside entre el 70 al 95% [41] [42].

En un metaanálisis de 96 estudios entre 1995 a 2003, donde se utilizó la gammagrafía ^{99m}Tc -Sestamibi en el estudio del HPTP, la sensibilidad calculada fue de 88% (IC 87-89). Sin embargo, la sensibilidad disminuyó cuando se trataba de hiperplasia de glándulas paratiroides y dobles adenomas siendo 44% (IC 41-48%) y 30% (IC 2-62) respectivamente [37].

La gammagrafía de sustracción ^{99m}Tc -Sestamibi/ ^{123}I ha mostrado una sensibilidad del 96% para detectar adenoma único, del 83% para adenomas dobles y del 45% para enfermedad multiglandular, con una sensibilidad en promedio de 87% [32].

En otro estudio prospectivo de 156 pacientes consecutivos estudiados preoperatoriamente mediante la gammagrafía ^{99m}Tc -Sestamibi se encontró una sensibilidad del 93% para detectar adenomas mayores de 500 mg (93%) y del 51% en menores de 500 mg. Esto sugiere una resolución limitada de la gammagrafía para la detección de adenomas pequeños [43].

Además de la baja sensibilidad para detectar adenomas pequeños, dobles adenomas o hiperplasias paratiroides, la gammagrafía ^{99m}Tc -Sestamibi tiene la desventaja de la exposición a radiación del paciente. La dosis promedio de radiación de esta técnica es de 7.8 milisievert (mSv) [44].

En un intento de optimizar la imagen estática gammagráfica se ha introducido la adquisición de proyecciones oblicuas e imágenes tomográficas de emisión monofotónica (SPECT) para aportar datos sobre la profundidad de las lesiones (en 3 dimensiones) y facilitar la labor del cirujano. Estas imágenes se realizan en los primeros 60 minutos tras la inyección del radiotrazador.

Las imágenes en SPECT fusionadas con las imágenes de la gammagrafía ^{99m}Tc -Sestamibi han permitido mejorar la detección y localización de las glándulas hiperfuncionantes comparativamente con las imágenes estáticas consiguiendo una sensibilidad cercana al 96% [45].

Por otra parte, la combinación de la ECAR y la gammagrafía ^{99m}Tc -Sestamibi para localizar preoperatoriamente adenomas paratiroides incrementa la sensibilidad al 95% dado que cada modalidad contribuye con información determinante [23]. La ECAR brinda una información anatómica más específica sobre la relación de la glándula patológica con el tiroides, mientras que la gammagrafía aporta información funcional y permite descartar o confirmar adenomas ectópicos, particularmente en el mediastino.

3.2.3 Tomografía computarizada

La TC no forma parte habitualmente de la evaluación inicial del HPTP y es considerada una prueba de segunda línea. En general se reserva para casos en los que existen resultados discordantes en los estudios de primera línea, en el contexto de anatomía alterada o después de una intervención infructuosa.

La TC permite localizar los adenomas paratiroides gracias al intenso realce de dichas lesiones con el medio de contraste. Sin embargo, su sensibilidad para la localización de adenomas simples es muy variable y oscila entre 46 y 87% siendo el tamaño de la lesión el factor más determinante, de tal forma que el tamaño pequeño de la mayoría de adenomas paratiroides, en relación con el campo de exploración de la TC, obstaculiza su caracterización.

La medición de la densidad tisular puede contribuir a diferenciar los adenomas de los ganglios linfáticos y del tejido tiroideo normal. La atenuación espontánea de los adenomas paratiroides es menor de 80 unidades Hounsfield (UH) mientras que la del tejido tiroideo normal es mayor de 80 UH [46].

Cuarenta y cinco segundos después de la inyección del medio de contraste, los adenomas pueden tener una atenuación mayor de 130 UH a diferencia de los ganglios linfáticos que tienen una atenuación menor. Adicionalmente, entre cuarenta y cinco y setenta segundos después de la inyección, los adenomas paratiroides disminuyen su atenuación más de 20 UH al contrario de los ganglios linfáticos que la aumentan.

Una de las ventajas de la TC es la posibilidad de evaluar el cuello y el mediastino potenciales localizaciones de adenomas ectópicos. Sin embargo, cuando se combina la ECAR y la TC solo existe una discreta mejoría de la sensibilidad sobre la realización únicamente de la ECAR. Esto se debe probablemente a la baja frecuencia de los adenomas ectópicos mediastinales (1 en 1000) ^[47].

La nueva técnica de TC en cuatro dimensiones (4D-TC) combina información anatómica y funcional evaluando los patrones de realce de las glándulas patológicas mediante un protocolo similar a la angiografía-TC con adquisición de imágenes precontraste, postcontraste y de lavado, logrando una sensibilidad de 83 a 88%. Sin embargo, por su escasa disponibilidad se reserva para la evaluación del HPTP recurrente o persistente ^{[48] [49]}.

Una de las desventajas de la TC es la exposición a radiación ionizante en torno a 5.56 mSv. Por otra parte, la 4D-TC produce la mayor dosis de radiación con valores de 10.4 mSv, equivalente a 520 radiografías de tórax; por debe utilizarse con precaución en adultos jóvenes dado que puede incrementar el riesgo de cáncer de tiroides ^[50].

3.2.4 Resonancia magnética

Al igual que la TC, la RM está considerada como una prueba de segunda línea y se suele reservar para la evaluación del HPTP persistente o recurrente.

Típicamente los adenomas se comportan como lesiones iso o hipointensos relativos al músculo en la secuencia T1 e hiperintensos en la secuencia T2. La adición de gadolinio aumenta la sensibilidad en las lesiones con hallazgos atípicos en ambas secuencias.

La sensibilidad para detectar adenomas paratiroides únicos puede llegar a ser similar a la de la ECAR y a la de la gammagrafía paratiroidea ^[51].

En una serie de 98 pacientes consecutivos con diagnóstico de HPTP recurrente o persistente la RM mostró una sensibilidad y valor predictivo positivo de 82 y 89% respectivamente ^[52].

Recientemente se ha obtenido una mejor visualización de los adenomas con la RM de 3 teslas, especialmente en aquellos pacientes con pruebas de primera línea negativas.

La RM tiene como ventajas la evaluación del mediastino, con mayor detalle anatómico cuando existe sospecha de un adenoma ectópico y la ausencia de exposición radiación. Además, la RM es una excelente herramienta en casos que de reintervención en los que la presencia de un clic metálico puede conllevar artefactos en la TC. También en casos de resultados discordantes con otras pruebas de imagen.

Como la TC, disponibilidad limitada y el alto coste de la RM comparada con la ECAR hacen que su utilidad clínica sea menor.

Una de las principales desventajas es la dificultad para diferenciar adenomas paratiroides de los ganglios linfáticos cervicales, dado que ambas entidades tienen similares características de la señal. Por lo tanto, la precisión del diagnóstico con RM depende del conocimiento de la morfología típica y localización de las glándulas paratiroides al igual que de la de los sitios más comunes de glándulas ectópicas.

El bocio multinodular también se asocia tanto con falsos positivos como con falsos negativos en la RM.

Adicionalmente hay que tener en cuenta que con esta técnica pueden existir mayores artefactos de movimiento en relación con el tiempo prolongado requerido para la adquisición de las imágenes.

En conclusión, ninguna técnica de localización es 100% sensible, de allí, que hasta un 12 a 18% de los casos de HPTP puedan tener las pruebas de imagen negativas.

3.3 ECOGRAFÍA CERVICAL CON CONTRASTE

En vista de la dificultad que en ocasiones existe para la localización de los adenomas paratiroideos de cara a una futura intervención quirúrgica y dada la necesidad de brindar la mayor información al cirujano para lograr la curación del HPTP y reducir las complicaciones; en los últimos años se ha tratado de evaluar otras pruebas de imagen que permitan mejorar la precisión del diagnóstico anatómico.

La ECC intenta solventar los obstáculos de la ECAR especialmente en los casos de patología tiroidea subyacente, que condiciona la mayor parte de falsos positivos y en los casos de cirugía cervical previa.

Teniendo en cuenta que una de las principales características de las glándulas paratiroideas adenomatosas es su vascularización, el uso de un medio de contraste en la ECAR puede amplificar la señal vascular con el Doppler-Color y mejorar su localización.

El medio de contraste (SonoVue®) utilizado en la ECC consiste en microburbujas de un gas con baja solubilidad en la sangre, estabilizadas por una fina capa de un material biocompatible y flexible como los lípidos o las proteínas. Estas burbujas tienen diámetros de 3-5µm siendo más pequeñas que los glóbulos rojos y mucho más grandes que las moléculas utilizadas en las técnicas convencionales como la RM y la TC. Dado su tamaño no atraviesan el endotelio vascular constituyendo un agente de contraste intravascular puro.

Los adenomas paratiroideos se caracterizan por una vascularización periférica con un incremento asimétrico del flujo vascular comparativamente con el tiroides, pudiendo ser localizados con mayor eficacia por la ECC. En los diferentes estudios se observó una captación precoz del contraste por las glándulas paratiroideas patológicas en comparación con el tejido tiroideo circundante, con un lavado del mismo mucho más rápido (55 segundos

después de la inyección) que en el caso del tiroides (3 minutos después de la inyección) ^[53].

Por otra parte, también se ha descrito con esta técnica la posibilidad de diferenciar los ganglios linfáticos de las glándulas paratiroides. En los primeros se suele observar una arteria central y una captación del contraste más tardío sin un lavado rápido.

Así, la principal ventaja de la ECC es la visualización dinámica de la microvascularización y del flujo sanguíneo en el tejido evaluado. Además, este medio de contraste suele ser bien tolerado, con un excelente perfil de seguridad, sin riesgo de nefrotoxicidad ni exposición a radiación ionizante.

Las principales desventajas de la ECC es su limitada disponibilidad especialmente del SonoVue[®], la necesidad de ser realizada por un radiólogo experto y la dificultad para localizar adenomas ectópicos al igual que la ECAR.

En el estudio de Agha ^[53] que incluyó 30 pacientes con HPTP evaluados preoperatoriamente con ECC, ECAR, RM cervicotorácica y gammagrafía ^{99m}Tc-Sestamibi en los que se realizó PMI se encontró una sensibilidad de 100%, 74%, 70% y 80% respectivamente. Además, se valoró el coste y tiempo invertido en cada prueba, siendo la ECAR y la ECC las más coste-efectivas y con menor tiempo requerido.

Otro estudio que incluyó 60 pacientes con HPTP mostró que la ECC permitía detectar el cuadrante cervical de localización de la glándula patológica en el 98.3% de los casos mientras que la con la ECAR se lograba en el 70% ^[54]. En un estudio similar la ECC lograba determinar el cuadrante y la lateralidad correcta del adenoma paratiroideo en 97 y 99% de los pacientes con HPTP ^[55]. Particularmente, la ECC fue más sensible que la ECAR para la detección de adenomas de pequeño tamaño (0.5-1.5 cm) (88% vs. 58%, p=0.001), en pacientes con bocio concomitante (100% vs. 64%, p=0.005) y en pacientes con antecedente de cirugía cervical previa (100% vs 58, p=0.003).

Desde esta perspectiva, en el estudio prequirúrgico del HPTP contamos con un número importante de herramientas diagnósticas que brindan información complementaria y permiten mejorar la sensibilidad diagnóstica (Tabla 4).

Dicha información es fundamental para la planificación de la intervención y especialmente para disminuir la agresividad de la misma pero con una posibilidad de éxito excelente.

Tabla 4 Resumen de la sensibilidad y valor predictivo positivo de las pruebas de imagen en hiperparatiroidismo primario para la detección de adenoma único

Técnica	Sensibilidad (%)	Valor predictivo positivo (%)
^{99m} Tc-sestamibi	71-79	72-95
^{99m} Tc-sestamibi/SPECT	70-95	91-95
ECAR	64-89	83-96
4D-TC	83-95	88-99
RM	40-85	51-98
ECC	98-100	ND

ECAR: Ecografía cervical de alta resolución; 4D-TC: Tomografía computarizada en 4 dimensiones; RM: Resonancia magnética; ECC: Ecografía cervical con contraste; ND: No disponible

4. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

4.1 JUSTIFICACIÓN

El HPTP es una patología frecuente en endocrinología con un alto porcentaje de curación tras el tratamiento quirúrgico. La proliferación de múltiples modalidades de pruebas de imagen paratiroidea ha facilitado el cambio del paradigma hacia una PMI.

En vista de que no existe una prueba de imagen cien por ciento sensible, presentándose casos con resultados discordantes y en ocasiones hasta un 18% de los pacientes con pruebas negativas y dado que existen varios trabajos que demuestran la superioridad de la ECC, decidimos evaluar su sensibilidad y utilidad en la localización de las lesiones paratiroides en pacientes con HPTP en nuestro medio.

4.2 HIPÓTESIS

En los pacientes con HPTP, la ECC es 28% más sensible para la localización de lesiones paratiroides que la gammagrafía ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT convencionales.

5. OBJETIVO

5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la sensibilidad de la ECC para localizar lesiones paratiroides en pacientes con HPTP con respecto a las técnicas habitualmente utilizadas.

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la concordancia entre las pruebas de imagen según la localización anatómica de la lesión por cuadrante y lateralidad.
- Describir el comportamiento de las pruebas de imagen según el tamaño de la lesión paratiroidea.
- Determinar si existe asociación entre el antecedente de enfermedad nodular tiroidea y el resultado de las pruebas de imagen.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO

6.1.1 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio clínico observacional, descriptivo y prospectivo de validez diagnóstica.

6.1.2 Ámbito del estudio

El estudio se realizó en las consultas externas del Servicio de Endocrinología y Nutrición, tanto a nivel hospitalario como en los centros de Atención Especializada, del Hospital Universitario La Paz de Madrid, centro de tercer nivel asistencial, desde diciembre de 2013 hasta diciembre de 2017.

Los centros de Atención Especializada implicados fueron: Centro de especialidades José Marvá, Centro de Especialidades Colmenar Viejo, Centro de Especialidades Peñagrande.

6.2 MUESTRA

El tamaño mínimo de la muestra según la comparación de proporciones fue estimado en 21 pacientes.

Se planteó identificar una diferencia en la sensibilidad del 28% de la ECC respecto a la gammagrafía (Sensibilidad 70%), con un nivel de confianza del 95% ($\alpha=5\%$), una potencia del 80% ($\beta=20\%$) y asumiendo una pérdida del 5%

de los pacientes. De esta forma, el tamaño mínimo de la muestra fue de 21 pacientes.

COMPARACION DE DOS PROPORCIONES (Se pretende comparar si las proporciones son diferentes)	
Tipo de test (1.unilateral o 2.bilateral)	Indique número del tipo de test 1 UNILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Poder estadístico	80%
P ₁ (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)	70%
P ₂ (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica)	98%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	20
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS	
Proporción esperada de pérdidas (R)	5%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	21

Figura 1 Cálculo del tamaño de muestra

Finisterra.com, Metodología de la Investigación [Sede Web]. La Coruña:Finisterra.com; 1996- [actualizada el 1 de diciembre de 2010; acceso 1 octubre 2013]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/>.^[56]

6.3 PACIENTES

Se incluyeron en forma consecutiva los pacientes con diagnóstico de HPTP seguidos en las consultas externas de Endocrinología del Hospital Universitario La Paz entre 2013 y 2017.

6.3.1 Criterios de inclusión

1. Edad \geq 18 años.
2. Pacientes con diagnóstico bioquímico de HPTP:

- a. Hipercalcemia: Definida como valores calcio sérico mayores del límite superior del laboratorio (10,2 mg/dl) del Hospital Universitario La Paz.
 - b. PTH intacta elevada (≥ 65 pg/ml) e
 - c. Indicación de tratamiento quirúrgico.
3. Firma del consentimiento informado.

6.3.2 Criterios de exclusión

- 1. Mujeres embarazadas o con lactancia materna.
- 2. Hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica moderada (filtrado glomerular ≤ 30 ml/min) o déficit de vitamina D (<10 ng/ml).
- 3. Hiperparatiroidismo recurrente o persistente (intervenidos previamente con paratiroidectomía).
- 4. Otras causas de hipercalcemia: Hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hipertiroidismo no controlado, insuficiencia adrenal, hipercalcemia tumoral o de origen farmacológico (tiazidas, litio) y enfermedades granulomatosas.
- 5. Alergia al medio de contraste (SonoVue®) o contraindicaciones para su uso (síndrome coronario reciente, insuficiencia cardíaca clase funcional III/IV de la AHA, hipertensión pulmonar grave).
- 6. Aquellos pacientes que el investigador consideró no candidatos de estudio por sus comorbilidades.

6.4 PROCEDIMIENTO DE ACTUACIÓN

El diagnóstico de HPTP se realizó según la práctica clínica habitual, de forma ambulatoria al confirmar más de un valor de calcio sérico mayor del límite superior de nuestro laboratorio, asociado a unos valores PTH elevada y habiendo descartado causas de hiperparatiroidismo secundario.

Una vez confirmado el diagnóstico de HPTP, los pacientes fueron estudiados con una gammagrafía ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT, una ECAR y ECC solicitadas en paralelo. En nuestro estudio bastaba simplemente un resultado positivo de cualquiera de las pruebas.

No se consideraron otras pruebas de imagen como la RM y la TC por ser estudios de segunda línea. La 4D-TC tampoco se consideró por no estar disponible en nuestro hospital.

Las pruebas de imagen fueron programadas según la disponibilidad de cada uno de los servicios implicados. La gammagrafía ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT y la ECAR fue interpretada por los diferentes Especialistas en Medicina Nuclear y Radiología siguiendo la práctica clínica habitual.

La ECC fue realizada por un único Radiólogo experto. Todos los facultativos desconocían el resultado de las otras pruebas solicitadas.

Dentro del estudio realizado a todos los pacientes se incluyó la realización de una DMO del fémur proximal y de la columna lumbar con la técnica de absorciometría con rayos X con doble nivel de energía, con el fin de evaluar el compromiso óseo relacionado con el HPTP. El diagnóstico de osteoporosis se realizó siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud [57].

Durante el período que abarcó el estudio, el seguimiento fue realizado en las consultas externas del servicio de Endocrinología y Nutrición.

Los pacientes que cumplieron criterios quirúrgicos y aceptaron dicha opción terapéutica fueron remitidos al Servicio de Cirugía General u

Otorrinolaringología de nuestro hospital. Se utilizaron los criterios de Irvin (descenso mayor del 50% de la PTH al comparar la medición antes de la incisión con la medición 10-15 minutos después de retirar el adenoma) para valorar la PTH intraoperatoria en las intervenciones que lo precisaron [58].

6.4.1 Metodología relacionada con las pruebas de imagen

6.4.1.1 Ecografía cervical de alta resolución

Con la ECAR modo B se valoró el tiroides y paratiroides utilizando dos ecógrafos; Toshiba Aplio con un transductor lineal multifrecuencia PLT-805 AT (6,6-9 MHz) o Samsung RS80A Prestige con transductor lineal L3-12A (3-8 MHz); con el paciente en posición supina y el cuello extendido.

Cuando fue posible identificar una lesión paratiroidea se procedió a una evaluación con Doppler color para caracterizar la microcirculación y perfusión.

Todos los hallazgos sugestivos de un adenoma paratiroideo tales como el tamaño, la ecogenicidad y la ubicación en relación con las estructuras adyacentes fueron registrados en el informe.

Además, se hizo una valoración sistemática de la glándula tiroidea informando su tamaño y la presencia o no de lesiones nodulares.

6.4.1.2 Gammagrafía paratiroidea ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT

La gammagrafía fue realizada con una gammacámara General Electric, con doble cabezal y equipada con colimador de alta resolución. El ^{99m}Tc en forma de pertecnetato se obtuvo a partir de un proceso de elución a través de un radionúclido de origen (^{99m}Mo).

El Sestamibi fue administrado en un vial de 1 mg de [2 metoxi-isobutil-isonitrilo cobre] y cloruro sódico como excipiente.

El radiofármaco final (^{99m}Tc -Sestamibi) fue suministrado con una actividad de 740MBq (20mCi). Con el paciente en supino y el cuello en hiperextensión se realizaron imágenes gammagráficas planares de cuello y tórax a los 30 minutos (tempranas) y tardías a las 2 horas postinyección del radiotrazador.

En todos los pacientes se realizó estudio tomográfico SPECT cervical.

Es importante especificar que a partir de enero del 2017 se modificó en nuestro hospital la técnica de la gammagrafía ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT de doble fase añadiéndose además la sustracción de las imágenes tiroideas (^{99m}Tc Sestamibi/ $^{99m}\text{TcO}_4$ /SPECT) utilizando un procedimiento digital para obtener la imagen final tumoral de la paratiroides.

Se consideró un estudio positivo para tejido paratiroideo anómalo al acúmulo focal de radiofármaco proyectado sobre la región tiroidea o áreas circundantes o mediastino y que mostraba un grado de actividad fijo o que se incrementaba en la imagen tardía. En este caso se precisó la localización.

La interpretación de las imágenes se realizó por los médicos nucleares del hospital, conocedores únicamente del diagnóstico clínico de HPTP.

6.4.1.3 Ecografía cervical con contraste

Para la ECC se utilizó un ecógrafo marca Phillips iU22 con transductor lineal multifrecuencia L9-3 (3-9 MHz), con el paciente en posición supina y el cuello extendido. El medio de contraste, SonoVue® (Rovi-Bracco Imaging S.p.A Inc., Milán, Italia), fue administrando en un bolo intravenoso de 2,4 ml para cada hemicuello seguido de un bolo de 10 ml de Suero Fisiológico 0.9% mediante un catéter periférico cubital.

La inyección fue administrada por la enfermera encargada de las ecografías.

Se realizó una evaluación dinámica mediante la grabación de un video de mínimo 3 minutos para cada hemicuello, incluyendo cortes axiales y coronales, que fue revisado de forma independiente a las pruebas de imagen previas.

La grabación se inició inmediatamente después de la administración del contraste hasta el lavado completo del mismo.

Para una imagen armónica contrastada, el índice mecánico se estableció en 0.16. Los hallazgos sugestivos de un adenoma paratiroideo como son el tamaño, la ecogenicidad, la descripción del comportamiento de la captación del medio de contraste y la ubicación en relación con las estructuras adyacentes fueron registrados en el informe.

6.5 VARIABLES

6.5.1 Variables clínicas

En la historia clínica se recogieron de forma sistemática los siguientes datos de interés para el análisis:

- Edad al diagnóstico.
- Sexo.
- Antecedente de cirugía cervical o tiroidea.
- Bocio o tiroides nodular detectado mediante ECAR.
- Tratamiento activo con levotiroxina y/o suplementación oral con vitamina
- Antecedente de cólicos nefríticos o litiasis confirmada.
- Osteoporosis en columna lumbar y/o cuello femoral.

6.5.2 Variables bioquímicas

Se consideraron las siguientes mediciones relativas a las características del HPTP:

- Calcio total (mg/dl): Valor de referencia (VR) 8.4-10.2
- PTH (pg/ml): VR 12-65
- Fosfato (mg/dl): VR 2.7-4.5
- Albumina (g/dl): VR 2.8-5

- Calciuria en orina de 24 horas (mg/24h): VR < 250
- Volumen de diuresis (ml)
- Creatinina (mg/dl): VR 0.6-1.1
- Filtrado glomerular (ml/min): VR > 60
- Vitamina D (ng/ml): VR 30-100

La determinación de PTH intacta se realizó mediante inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscencia (ABBOTT. ARCHITECT i System, Wiesbaden, Alemania). El calcio total sérico se cuantificó a través de una prueba colorimétrica en un analizador OLYMPUS (OLYMPUS Life and Material Science Europa GmbH. Clare, Irlanda).

El diagnóstico de HPTP fue confirmado con mínimo dos mediciones de PTH y calcemia.

6.5.3 Variables relacionadas con las pruebas de imagen

Se tuvieron en cuenta los siguientes resultados de las pruebas de localización:

- Hallazgos: categorías: adenoma único, adenomas múltiples, sin adenoma.
- Lateralización del adenoma paratiroideo: derecho o izquierdo.
- Cuadrante de localización del adenoma paratiroideo: superior e inferior.

6.5.4 Variables relacionadas con la cirugía

En los pacientes que fueron llevados a cirugía se registraron los siguientes parámetros de interés para el estudio:

- Tamaño del adenoma paratiroideo definida por la longitud mayor expresada en centímetros, informada por el patólogo.

- Peso expresado en gramos de la glándula extirpada.
- Lateralización del adenoma paratiroideo: derecho o izquierdo.
- Cuadrante de localización del adenoma paratiroideo: superior e inferior.
- Número de lesiones paratiroides detectadas: adenoma único o mayor de uno.
- Intervención quirúrgica tiroidea concomitante.
- Tipo de paratiroidectomía: PMI definida como una incisión cervical unilateral y con disección y resección de la glándula patológica guiada según los resultados de las pruebas de imagen, asociada a medición intraoperatoria de PTH o Paratiroidectomía convencional.

6.6 ESTANDAR DE REFERENCIA

La confirmación histológica de las lesiones paratiroides sospechosas fue considerada como estándar de referencia de comparación en los pacientes intervenidos.

6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se realizó mediante frecuencia y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se presentaron según su media y desviación estándar, mediana o rango intercuartílico.

Se realizó un análisis de validez, para ello se calculó el índice de sensibilidad (S). Un resultado verdadero positivo (VP) se consideró aquel que coincidiera con la localización quirúrgica, ya sea por cuadrantes o por lóbulos. Un falso

negativo (FN), aquel en el que la prueba de imagen fuera negativa habiéndose detectado una glándula patológica por el cirujano. Se compararon los resultados de anatomía patológica con los de las pruebas de imagen utilizando el test de concordancia (índice Kappa). Se calcularon los intervalos de confianza al 95%.

Se utilizó el estadístico de Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) para establecer la asociación entre variables cualitativas y proporciones.

Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando el grado de significación presente una $p < 0.05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SAS[®] 9.3. SAS Institute Inc. Cary. NC, USA.

6.8 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

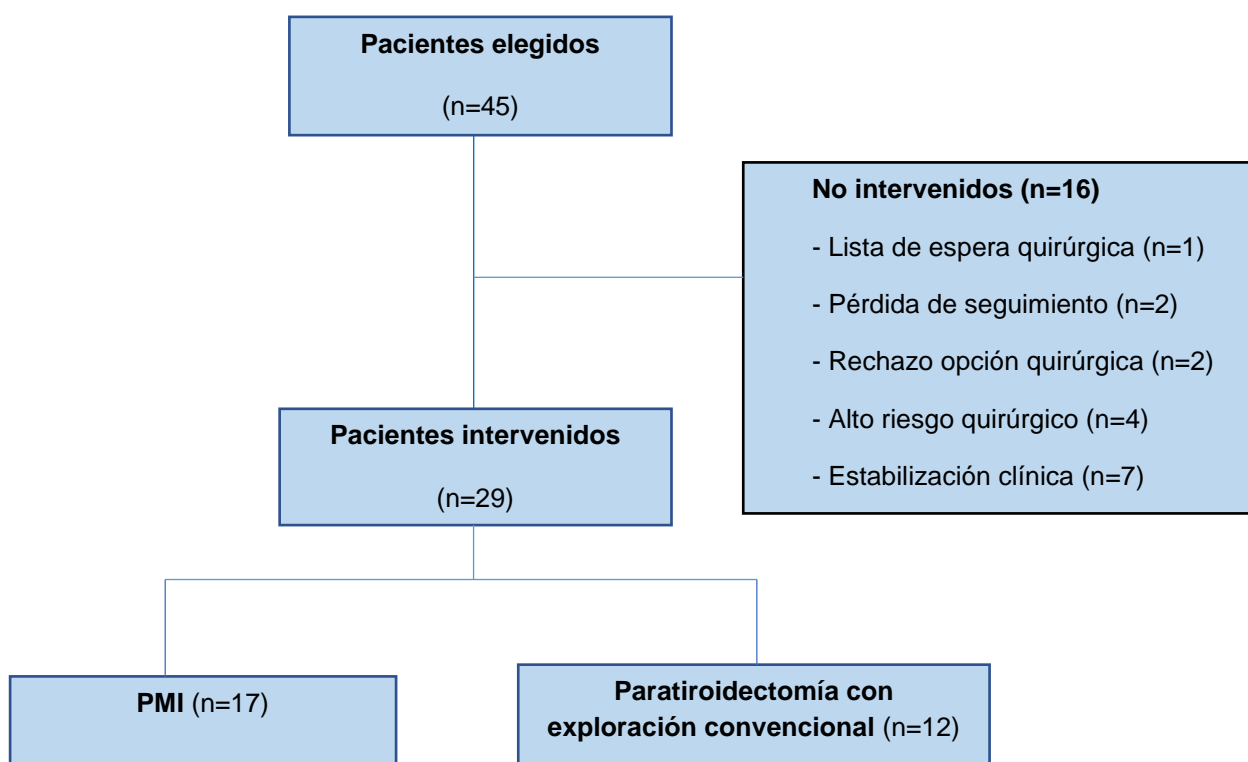
En este estudio se siguieron las normas de buena práctica clínica y los principios éticos para la investigación médica sobre humanos, respetado el principio de autonomía. Por ello, todos los pacientes dieron su consentimiento de participación previa información por parte del investigador (Anexo 1,2,3). Se garantizó la confidencialidad durante todo el estudio.

El protocolo fue aceptado por la Comisión de Investigación y el Comité Ético del Hospital Universitario La Paz, con un informe favorable el 30 de septiembre de 2013 (Anexo 4).

7. RESULTADOS

7.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Durante los cuatro años que duró el estudio, 45 pacientes, 38 mujeres (85%) y 7 varones (15%) fueron incluidos en el estudio. La edad media de la población estudiada fue 60.8 ± 12 años.



PMI: Paratiroidectomía mínimamente invasiva.

Figura 2 Pacientes incluidos en el estudio

En el momento de finalización del estudio habían sido intervenidos 29 (64.4%) individuos (Figura 2), 22 mujeres (76%) y 7 hombres (24%) (Figura 3). La mayoría de las mujeres operadas eran postmenopáusicas (86.3%). La edad

media de las mujeres fue 59.8 ± 13.3 años y la de los hombres fue $55.1 \pm 12,1$ años.

En la figura 2 se especifican las causas por las que no se operaron el resto de pacientes.

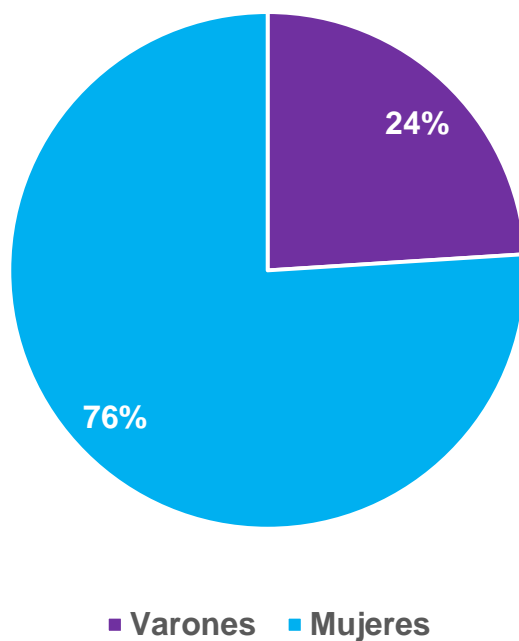


Figura 3 Distribución de pacientes con hiperparatiroidismo primario intervenidos, por sexo

De los pacientes operados, 19 (65.5%) tenían una enfermedad tiroidea nodular concomitante (Figura 4).

En cuanto a las manifestaciones clínicas del HPTP se repartían entre: 8(28%) pacientes con nefrolitiasis, 8(28%) pacientes con osteoporosis femoral y 7(24%) pacientes osteoporosis en columna lumbar.

Las características de los pacientes se resumen en Tabla 5.

Tabla 5 Características de los pacientes con hiperparatiroidismo primario

Características demográficas	Pacientes operados (N=29, 64.4%)	Pacientes no operados (N=16, 35.6%)
Edad, media \pm DE	58,7 \pm 13	64,6 \pm 8,3
Mujer (%)	76	100
Características clínicas		
Bocio multinodular, N (%)	19(65,5)	12(75)
Hipotiroidismo concomitante, N (%)	6(21)	2(12,5)
Nefrolitiasis, N (%)	8(28)	2(12,5)
Osteoporosis femoral, N (%)	8(28)	7(43,8)
Osteoporosis columna lumbar, N (%)	7(24)	6(37,5)
Características bioquímicas		
Calcio sérico (mg/dl), media \pm DE	11 \pm 0,4	10,8 \pm 0,31
Fosfato sérico (mg/dl), media \pm DE	2,7 \pm 0,6	3 \pm 0,4
PTH (pg/ml), mediana (rango intercuartílico)	95(75-127)	118(97-130)
Albumina (g/dl), media \pm DE	4,3 \pm 0,4	4,3 \pm 0,3
Creatinina (mg/dl), media \pm DE	0,7 \pm 0,2	0,76 \pm 0,2
Aclaramiento de creatinina (ml/min), media \pm DE	105,4 \pm 33,3	97 \pm 32
Calciuria (mg/24h), media \pm DE	327,8 \pm 187,5	311 \pm 139,6
25-Hidroxicolecalciferol (ng/ml), media \pm DE	27 \pm 9,2	27,6 \pm 10
Tratamientos previos		
Cirugía cervical previa, N (%)	3(10)	1(6,25)
Vitamina D, N (%)	20(69)	12(75)

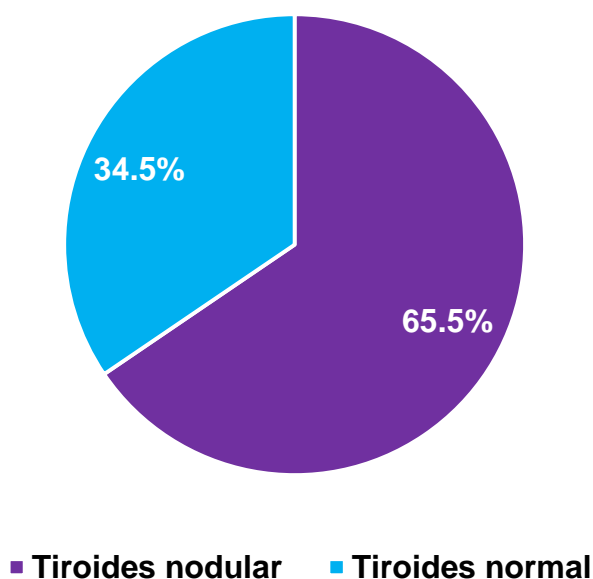


Figura 4 Prevalencia de enfermedad nodular tiroidea en los pacientes intervenidos

El valor promedio de calcio sérico en los pacientes intervenidos fue 11 ± 0.4 mg/dl. Los valores de PTH presentaron una mediana de 95 pg/ml.

La media de la calciuria fue de $327,8 \pm 187,5$ mg/24 horas. Los pacientes operados y que padecían nefrolitiasis tenían una media de la calciuria de 425 ± 149 mg/24horas con un mínimo de 185 y un máximo de 665 mg/24h.

El promedio de los valores preoperatorios de 25-hidroxicolecalciferol fue $27 \pm 9,2$ ng/ml, con un valor mínimo de 15 y un máximo de 50 ng/ml. 7 pacientes (24.1%) tenían valores de 25-hidroxicolecalciferol menores de 20 ng/ml, 12 (41.4%) entre 20 y 29 ng/ml y 10 pacientes tenían valores superiores a 30 ng/ml (34.5%) (Figura 5).

Solo tres pacientes tenían el antecedente de cirugía cervical.

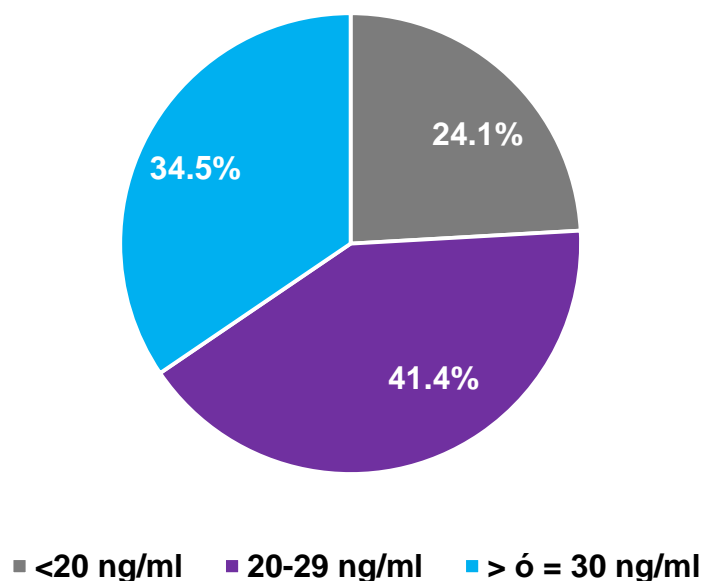


Figura 5 Distribución de pacientes con hiperparatiroidismo primario intervenidos, por niveles de vitamina D

7.2 RESULTADOS DE LA CIRUGÍA

La aproximación mínimamente invasiva (PMI) fue considerada en 17 pacientes (58.6%).

En 12 pacientes (41,4%) no se contempló la PMI por las siguientes razones:

En 3 pacientes se realizó tratamiento quirúrgico tiroideo concomitante, en 2 pacientes hubo discordancia entre las técnicas de localización, 5 pacientes tuvieron las 3 pruebas de imagen negativas, 4 de ellos requirieron tratamiento quirúrgico del tiroides. En dos pacientes se encontraron 2 adenomas paratiroides, uno de ellos requirió también cirugía tiroidea (Tabla 6).

Tabla 6 Causas de paratiroidectomía convencional en pacientes con hiperparatiroidismo primario

Causas	N=12 (%)
Cirugía tiroidea	3 (25%)
Discordancia pruebas	2 (16.7%)
Pruebas negativas	5 (41.6%)
Adenoma doble	2 (16.7%)

Se realizaron 6 hemitiroideomías y 2 tiroideomías totales.

El descenso medio de la PTH intraoperatoria fue de 75.11% \pm 11.4.

En una paciente se encontró como hallazgo incidental un microcarcinoma papilar de 4.4 mm.

La media de tiempo transcurrido entre la solicitud de las pruebas de imagen y la cirugía fue de 11.6 meses, con un tiempo mínimo de 2 meses y un máximo de 32 meses.

7.2.1 Resultados de la Anatomía patológica

En el estudio anatomopatológico de las glándulas extirpadas en los 29 pacientes, todos correspondían a adenomas paratiroides. En todos los pacientes intervenidos se encontró alguna glándula patológica. No hubo casos de adenomas ectópicos.

En total se documentaron 31 adenomas paratiroides dado que dos pacientes (6.8%) presentaron adenomas bilaterales: 4 adenomas tenían localización superior derecho, 6 superior izquierda, 11 inferior derecho y 6 inferior izquierdo (Tabla 7).

Tabla 7 Localizaciones en la anatomía patológica de los adenomas paratiroides

Localización del adenoma	n
Polo superior derecho	4
Polo superior izquierdo	6
Polo inferior derecho	11
Polo inferior izquierdo	6
Localización múltiple	2

En cuanto al peso de las glándulas extirpadas, osciló entre 0.1 y 4 gramos con una media de 0.76 ± 0.8 gramos.

El tamaño medio de las paratiroides extirpadas fue de 1.6 ± 0.6 cm, distribuidos de la siguiente forma: 12 lesiones (39%) tenían un tamaño entre 0.3 -1.3 cm, 16 lesiones (51%) entre 1.4 - 2.4 cm y 3 lesiones (10%) entre 2.5 - 3.5 cm (Figura 6).

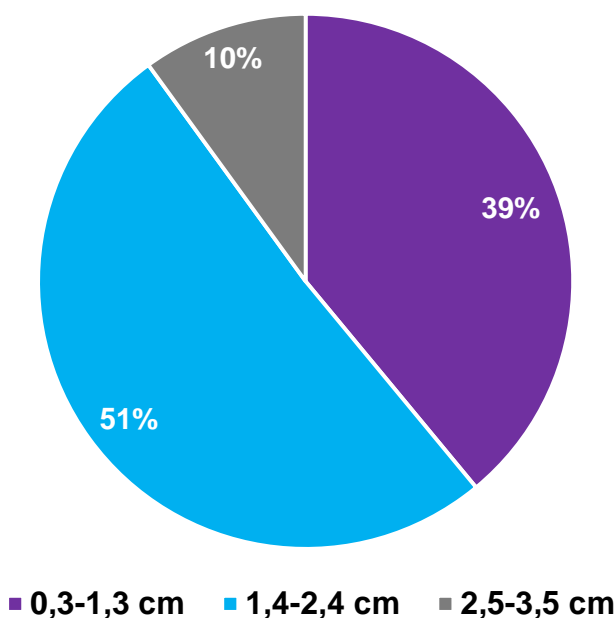


Figura 6 Distribución por tamaño de las lesiones paratiroides

7.3 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

7.3.1 Gammagrafía paratiroidea

Todos los pacientes fueron estudiados con gammagrafía ^{99m}Tc Sestamibi/SPECT de doble fase, a excepción de tres pacientes que fueron evaluados con una gammagrafía de sustracción ^{99m}Tc Sestamibi/ $^{99m}\text{TcO}_4$ /SPECT.

La gammagrafía detectó glándulas patológicas en 21 pacientes intervenidos (Tabla 8).

Tabla 8 Localizaciones en la gammagrafía de los adenomas paratiroides

Ubicación del adenoma	n
Polo superior derecho	1
Polo superior izquierdo	2
Polo inferior derecho	11
Polo inferior izquierdo	7
Localización múltiple	0

De los pacientes intervenidos, 8(27.5%) tuvieron un resultado negativo en la gammagrafía, detectándose posteriormente una lesión paratiroidea en la cirugía (Falsos negativos). No obstante, en 2 de estos casos el resultado fue discordante con la ECAR y la ECC que fueron informadas como positivas.

El tamaño medio de las lesiones paratiroides no documentadas (FN) por la gammagrafía fue 1.4 cm.

7.3.2 Ecografía cervical de alta resolución

La ECAR detectó glándulas patológicas en 14 pacientes intervenidos (Tabla 9).

En cuatro de los 14 casos fue informada la presencia de adenomas múltiples, siendo solo 1 caso confirmado en anatomía patológica.

En 15(51.7%) de los pacientes intervenidos el resultado fue negativo, siendo positivo para adenoma paratiroideo en la cirugía (FN). De este grupo, 9 casos sí habían sido identificados por la gammagrafía.

Tabla 9 Localizaciones en la ecografía cervical de alta resolución de los adenomas paratiroides

Localización del adenoma	n
Polo superior derecho	1
Polo superior izquierdo	2
Polo inferior derecho	4
Polo inferior izquierdo	3
Localización múltiple	4

El tamaño medio de las lesiones paratiroides no documentadas (FN) por la ECAR fue 1.5 cm.

7.3.3 Ecografía cervical con contraste

La ECC detectó correctamente 18 pacientes con lesiones paratiroides (Tabla 10).

En dos de los 18 casos, se informó como hallazgo sugestivo de adenomas múltiples.

Once pacientes (38%) con resultado positivo anatomopatológico de lesión paratiroidea tuvieron un resultado negativo de la ECC (FN). En cinco de ellos la gammagrafía había sido positiva.

El tamaño medio de las lesiones paratiroides no documentadas (FN) por la ECC fue 1.4cm.

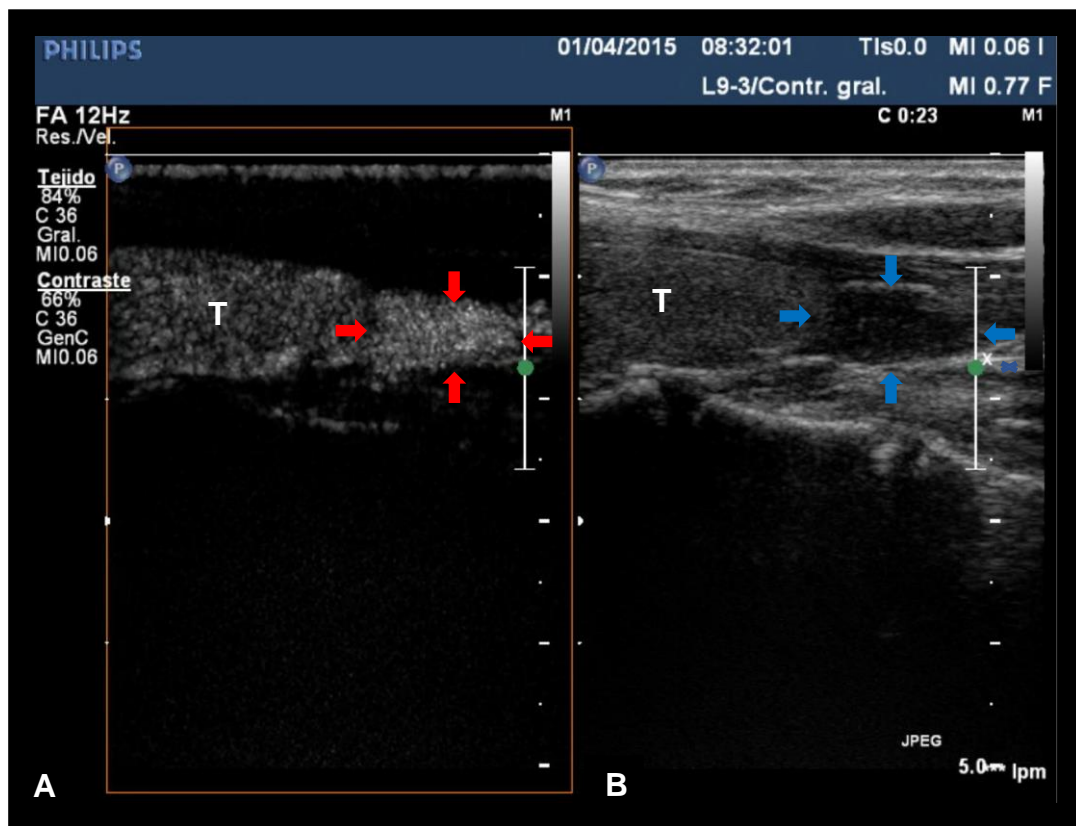
Tabla 10 Localizaciones en la ecografía cervical de alta resolución de los adenomas paratiroides

Localización del adenoma	n
Polo superior derecho	1
Polo superior izquierdo	3
Polo inferior derecho	7
Polo inferior izquierdo	5
Localización múltiple	2

En la Figura 7, la ECC muestra una imagen de un adenoma paratiroideo (flechas) adyacente al polo inferior del lóbulo tiroideo derecho (T), que en la fase precoz posterior a la administración de contraste capta homogéneamente (hiperrecogénica, figura 7A, flechas rojas) y que posteriormente se torna hipoecogénica con respecto al tejido tiroideo (T), hallazgo en relación con lavado precoz (figura 7B, flechas azules).

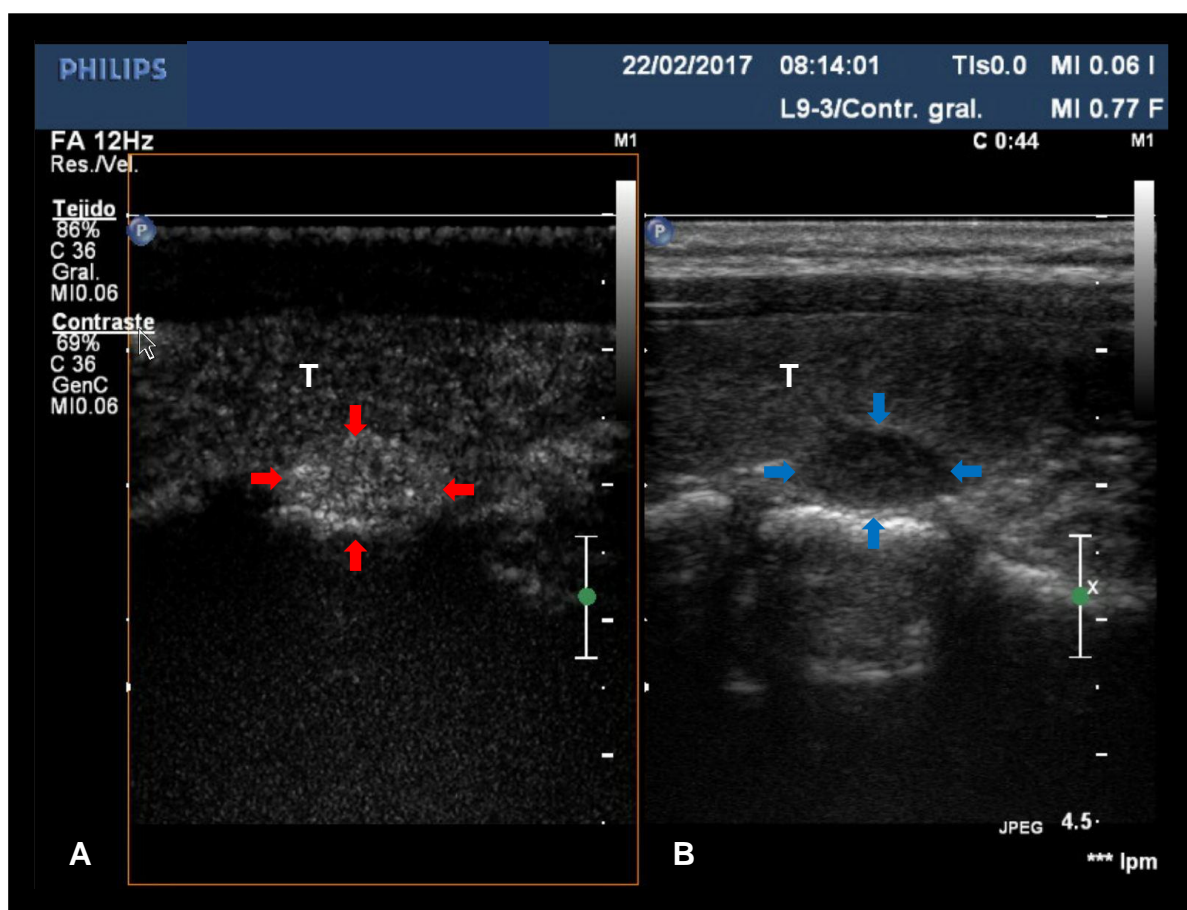
La ECC de un paciente diferente, desvela en la Figura 9 otro adenoma paratiroideo, localizado posterior al tercio inferior del lóbulo tiroideo izquierdo, con similar comportamiento dinámico tras la administración de contraste al de la lesión de la Figura 7 (figura 8A, flechas rojas señalando la lesión captando en la fase precoz y figura 8B, flechas azules señalando la lesión con lavado en la fase más tardía).

Ningún paciente presentó efectos adversos relacionados con la administración del medio de contraste sonográfico.



T: glándula tiroides

Figura 7 Imagen obtenida con la ecografía con contraste de un adenoma paratiroideo



T: glándula tiroides

Figura 8 Imagen obtenida con la ecografía con contraste de un adenoma paratiroideo

7.3.4 Sensibilidad de las pruebas

La gammagrafía paratiroidea tuvo una sensibilidad de 72.4% (IC95% 52.7-87.3), mientras que la sensibilidad de la ECAR fue del 48.3% (IC95% 29.4-67.6) y de 162,1%(IC95% 42.3-79.3) para la ECC.

No hubo diferencias significativas entre la sensibilidad de la ECC con la gammagrafía ($p=0.74$) ni con la ECAR ($p=0.1$).

La sensibilidad aumentó al 82.7% (IC95% 63.5 -93.4) cuando se utilizaron los resultados de la gammagrafía paratiroidea junto con los de la ECC. Este

resultado no se modificó al combinar las tres pruebas de localización (Tabla 11).

Tabla 11 Sensibilidad de las pruebas de imagen

Sensibilidad	Gammagrafía	ECAR	ECC	Gammagrafía y ECC	Gammagrafía y ECAR	Gammagrafía y ECAR y ECC
Sensibilidad (%/IC95%)	72.4 (52.7-87.3)	48.3 (29.4-67.6)	62.1 (42.3-79.3)	82.7 (63.5-93.4)	75.8 (56-89)	82.7 (63.5-93.4)

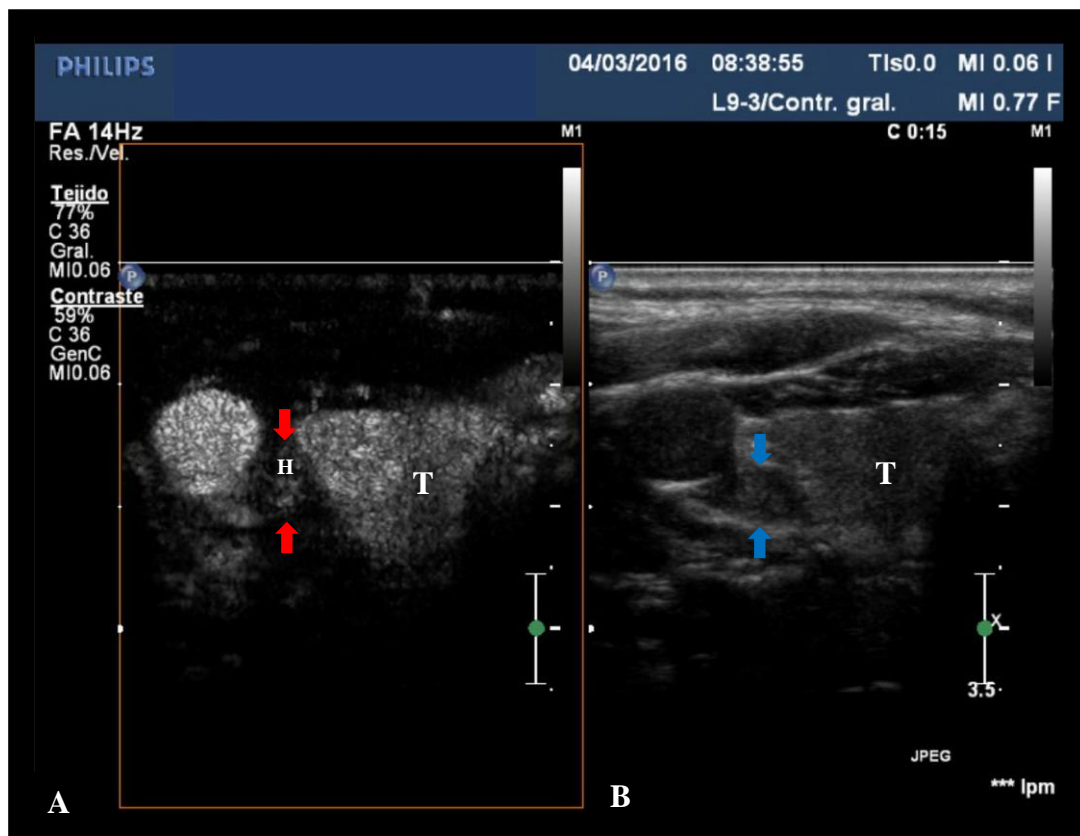
7.4 CONCORDANCIA ENTRE LAS PRUEBAS DE IMAGEN Y EL RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

La gammagrafía identificó el 100% de los adenomas localizados en el polo inferior derecho y detectó un mayor número de lesiones glandulares en el polo inferior izquierdo (7/6, Tabla 12). La gammagrafía no detectó ninguno de los dos casos con adenomas múltiples.

La ECC coincidió con la anatomía patológica en la detección de los dos casos de adenomas múltiples mientras que la ECAR sobreestimó la presencia de lesiones múltiples (Tabla 12). En 3 casos, la ECAR describió la presencia de lesiones paratiroides bilaterales, sin embargo, se trataba de adenopatías regionales.

La ECC consiguió aclarar este hallazgo gracias al comportamiento dinámico de las imágenes tras la administración con el medio de contraste, caracterizado en los ganglios linfáticos por una rápida captación central correspondiente con la arteria del hilio (Figura 9A, flechas rojas, H: arteria hiliar, T: glándula tiroides) y posteriormente, una captación periférica más tardía (parénquima) con un

lavado gradual con respecto al tejido tiroideo (Figura 9B, flechas azules); en contraste con el rápido lavado que caracteriza a los adenomas paratiroides.



H: arteria hiliar, T: glándula tiroides

Figura 9 Imagen obtenida con la ecografía con contraste de una adenopatía cervical que simula un adenoma paratiroideo en la ecografía de alta resolución

En 10 pacientes (34.5%) la gammagrafía, la ECAR y la ECC preoperatorio mostraron resultados consistentes con la anatomía patológica.

La gammagrafía y la ECC tuvieron similar concordancia en lateralidad con la anatomía patológica con un cociente Kappa de 0.47 ($p < 0.005$). Sin embargo, la ECAR tuvo menor capacidad de discriminación de la lateralidad (Tabla 13).

Tabla 12 Distribución de la localización de los adenomas paratiroides según las pruebas de imagen y la anatomía patológica

Localización	Gammagrafía (n=21)	ECAR (n=14)	ECC (n=18)	Anatomía patológica (n=29)
Polo superior derecho	1 (3,45%*)	1 (3,45%)	1 (3,45%)	4 (13,8%*)
Polo superior izquierdo	2 (6,86%)	2 (6,86%)	3 (10,3%)	6 (20,6%)
Polo inferior derecho	11 (38%)	4 (13,8%)	7 (24,2%)	11 (38%)
Polo inferior izquierdo	7 (24,1%)	3 (10,35%)	5 (17,25%)	6 (20,7%)
Localización múltiple	0 (0%)	4 (13,8%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)

ECAR: Ecografía cervical de alta resolución, ECC: Ecografía cervical con contraste

Los porcentajes (*) fueron calculados con respecto al total (*), en cada cuadrante, identificado en la anatomía patológica

En cuanto al cuadrante de localización de la glándula patológica, las tres técnicas no fueron concordantes con el resultado de anatomía patológica (Tabla 13).

Tabla 13 Concordancia entre las tres pruebas de imagen y la anatomía patológica en lateralidad y cuadrante de localización de la lesión paratiroidea

	Coeficiente Kappa	p
Lateralidad		
Gammagrafía	0.47	<0.05
ECAR	0.31	<0.05
ECC	0.47	<0.05
Cuadrante		
Gammagrafía	0.07	0.5
ECAR	0.1	0.17
ECC	0.16	0.095

7.5 ASOCIACION ENTRE EL TAMAÑO DEL ADENOMA, ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA Y CIRUGÍA PREVIA, CON LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

Los hallazgos de las tres pruebas diagnósticas no se vieron influenciados por el tamaño de la lesión paratiroidea (Tabla 14).

La media del tamaño de los adenomas que no fueron identificados por ninguna de las pruebas de imagen fue 1.15 cm, con un mínimo de 0.3 cm y un máximo de 2 cm.

Tabla 14 Tamaño del adenoma (cm) y sensibilidad diagnóstica de las tres pruebas de imagen

Hallazgos positivos	Tamaño 0.3-1.3 (n=12)	Tamaño 1.4-2.4 (n=16)	Tamaño 2.5-3.5 (n=3)	p
Gammagrafía	8 (66%)	10 (62%)	3 (100%)	0.2
ECAR	5 (41%)	8 (50%)	1 (33%)	0.6
ECC	7 (58%)	10 (62%)	2 (66%)	0.62

ECAR: Ecografía cervical de alta resolución, ECC: Ecografía cervical con contraste

En 14 (73,3%) de los 19 pacientes con enfermedad nodular tiroidea intervenidos, se observó un resultado positivo de alguna de las pruebas preoperatorias (13 de ellos tuvieron un resultado positivo en la gammagrafía, 7 la ECAR positiva y 11 la ECC positiva).

En el grupo sin bocio ni tiroides nodular (10 pacientes) el resultado positivo se presentó en el 90% de los casos (8 de ellos tuvieron la gammagrafía positiva, 7 tuvieron la ECAR y la ECC positivas), no siendo estadísticamente significativa la diferencia ($\chi^2=1.06$; $p=0.3$) (Tabla No. 15).

Cuando se evaluó la ECC, la presencia de bocio o tiroides nodular tampoco se asoció a diferencias en los resultados (Tabla 16) ($\chi^2=0.4$; $p=0.5$).

La cirugía cervical previa tampoco se asoció con un resultado negativo de las pruebas de imagen ($\chi^2=0.32$; $p=0.56$).

Tabla 15 Resultados de las pruebas preoperatorias y presencia de bocio o tiroides nodular

	Pruebas	Preoperatorias	
	Resultado negativo	Resultado positivo	Total
Bocio/Tiroides nodular			
No	1 (10%)	9(90%)	10(100%)
Si	5 (26.3%)	14(73.7%)	19(100%)
Total	6(20.7%)	23(79.3%)	29(100%)

Tabla 16 Resultados de la ecografía con contraste en pacientes con bocio o tiroides nodular

ECC			
	Resultado negativo	Resultado positivo	Total
Bocio/Tiroides nodular			
No	3(30%)	7(70%)	10(100%)
Si	8(42.1%)	11(57.9%)	19(100%)
Total	11	18	29(100%)

ECC: Ecografía con contraste

8. DISCUSIÓN

El HPTP es una entidad relativamente frecuente que ha aumentado su incidencia en los últimos años; hasta en cinco veces, en relación con un diagnóstico más temprano y una tendencia al envejecimiento de la población [59]. Por otra parte, los avances en las técnicas quirúrgicas con predilección por las menos invasivas han hecho que el estudio topográfico prequirúrgico adquiera mayor relevancia.

Realizamos un estudio prospectivo de validación diagnóstica en pacientes con HPTP confirmado e indicación quirúrgica. Todos los pacientes fueron estudiados según la práctica clínica habitual con las técnicas de imagen de primera línea (ECAR y gammagrafía paratiroidea) y se les realizó adicionalmente una ECC. La validez diagnóstica de la ECC fue evaluada teniendo como estándar de referencia los hallazgos en la anatomía patológica, siendo esta comparación independiente y ciega. Sólo fueron incluidos en el análisis los pacientes a quienes se les aplicó el estándar de referencia (anatomía patológica) con el fin de garantizar la validez de las estimaciones.

Los resultados de este estudio exponen la experiencia de más de 4 años de trabajo donde asumimos el reto de evaluar una prueba diagnóstica con un amplio reconocimiento para el estudio de lesiones focales hepáticas y renales [60] [61] pero con un incipiente desarrollo en el estudio cervical, como es la ECC. Hicimos una selección estricta de los pacientes con indicación de cirugía y finalmente intervenidos, para que los resultados fuesen lo más homogéneos posibles y sirvieran de comparación con otras publicaciones.

En nuestro estudio un 76% de los casos eran mujeres, con una relación mujer: hombre de 3:1 y con una tendencia similar de mayor presentación en mujeres postmenopáusicas, conforme a lo descrito en la literatura [6] [62] [63]. Así mismo, un poco menos de un tercio de los pacientes tenían osteoporosis o nefrolitiasis como manifestaciones de la enfermedad. Conviene destacar que nuestros pacientes se caracterizaron por tener una alta prevalencia de enfermedad nodular tiroidea concomitante (65.5%).

El 69% de los pacientes recibieron suplementación con vitamina D previo a la intervención quirúrgica, manteniendo valores de 25-hidroxivitamina D mayores de 20 ng/ml en el 75.9% de los casos.

En nuestro estudio, en todos los pacientes tratados con paratiroidectomía (29 pacientes), la intervención fue exitosa al confirmar la presencia de una o dos glándulas paratiroides patológicas en el resultado anatomopatológico. Por ello, para evaluar la validez de las pruebas preoperatorias solo fue posible calcular la sensibilidad.

La PMI fue considerada en 17 pacientes con un descenso medio de la PTH intraoperatoria del $75.11\% \pm 11.4$. La principal razón por la que se desestimó esta técnica quirúrgica fue la necesidad de una intervención tiroidea sincrónica. En nuestro caso, 27.5% de los pacientes fueron llevados a una hemitiroidectomía o tiroidectomía total. Esto coincide con una revisión retrospectiva de 200 paratiroidectomías realizadas por HPTP, donde un cuarto de los pacientes requirió una cirugía tiroidea concomitante^[64].

El peso medio de las glándulas extirpadas fue de 0.76 ± 0.8 g, similar a lo descrito en otros estudios^[65]; mostrando la tendencia al diagnóstico cada vez más precoz de la enfermedad.

En cuanto al análisis de validez, encontramos que la ECC detectó 18 casos verdaderos positivos y tuvo 11 casos falsos negativos, con una sensibilidad de 62.1% (IC 95% 42.3-79.3), una aceptable capacidad discriminatoria en cuanto a lateralizar en un sitio del cuello la glándula paratiroides hiperfuncionante y una débil concordancia con el estándar de referencia en cuanto al cuadrante específico cervical ($p < 0.005$). Merece la pena resaltar que cuando las glándulas paratiroides superiores crecen pueden descender a lo largo del esófago y en ocasiones ser localizadas erróneamente por las pruebas de imagen en el cuadrante inferior. Esto puede explicar que en nuestros resultados un caso fuese informado por la gammagrafía como una lesión paratiroidea localizada en cuadrante inferior cuando realmente correspondía al cuadrante superior (Tabla 12).

La ECC tuvo una sensibilidad similar a la ECAR (62.1 vs 48.3%) y a la gammagrafía paratiroidea (72.4% vs 62,1%), sin diferencias significativas entre ellas.

En nuestro estudio no hubo ningún caso de adenoma ectópico, hecho que hubiera representado una ventaja de la gammagrafía con respecto a las demás.

La sensibilidad de la ECAR pudo ser menor en nuestro estudio comparado con otras series ^{[37] [38]} probablemente porque las imágenes fueron obtenidas por diferentes radiólogos pudiendo contribuir a una mayor variabilidad inter-observador. Si bien, se han publicado estudios con sensibilidad de la ECAR menor a lo habitual como el de Yao, Kobylecka y el de Krakauer, con valores de 44%, 49% y 57% respectivamente ^{[66] [67] [68]}.

Nuestra investigación no pudo confirmar la hipótesis de superioridad de la ECC en la detección de lesiones paratiroides comparada con la gammagrafía. Estas diferencias con los demás estudios pueden ser producto de la interacción de múltiples factores: el tipo de población estudiada, los equipos utilizados, la técnica de las pruebas diagnósticas y la experiencia del facultativo encargado de la interpretación de las imágenes. En nuestro caso, los transductores lineales utilizados para realizar la ECAR y ECC, pudieron contribuir a infraestimar el diagnóstico topográfico ya que tenían una frecuencia máxima de 9 MHz, mientras que algunos de los estudios publicados los transductores tuvieron frecuencias hasta de 12 y 15 MHz ^{[69] [70]}. Sin embargo, nuestros resultados sugieren una tendencia hacia una mayor localización de las glándulas patológicas con la ECC comparado con la ECAR, que concuerdan con el trabajo de Hornung ^[54].

Al evaluar la sensibilidad preoperatoria combinando las pruebas diagnósticas, la sensibilidad conjunta aumentó al 82.7%, un valor menor al publicado previamente ^{[23] [71]}.

Analizando la literatura, los factores que se han relacionado con mayor número de falsos negativos de las pruebas preoperatorias; tanto en el estudio con la gammagrafía como con la ECAR, han sido el tamaño de la lesión paratiroidea [72] [73] y la enfermedad multiglandular [74]. En nuestro estudio, no se encontró asociación significativa entre el tamaño glandular y el resultado de las pruebas de imagen. La proporción de adenomas menores de 1.4 cm no detectados, fue similar para las tres técnicas, cercano al 33%. En cuanto a la enfermedad multiglandular, la gammagrafía no detectó ninguno de los casos con adenoma doble. Esto puede ser atribuido a que esta prueba tiende a identificar la glándula más grande y con mayor actividad funcional y, por tanto, tiene una menor capacidad de detección de estos casos.

Sin embargo, nuestros resultados sugieren que la utilización de la ECC en el estudio del HPTP pudiera tener una contribución adicional. Si bien, la principal ventaja descrita de la ECC es la caracterización del flujo vascular del tejido evaluado, nuestros resultados también revelaron que esta técnica identificó con mayor precisión las lesiones múltiples (adenomas paratiroides dobles) comparada con las demás técnicas. La ECC detectó la totalidad de los casos.

Además, en nuestro trabajo la ECC permitió la correcta diferenciación entre las adenopatías y las glándulas paratiroides, gracias a la visualización del comportamiento típico de la captación del contraste en estos dos tejidos; disminuyendo los errores diagnósticos que podrían estar asociados, si se basara el estudio exclusivamente en la ECAR. En estos casos la ECC aportó una información más exacta para la planificación quirúrgica.

Hasta el momento solo hay un estudio publicado que comparó las tres técnicas de imagen en una población con HPTP [69]. Este estudio incluía 25 pacientes. En él se encontró cerca del doble de acuerdo (68%) entre las tres pruebas comparado con nuestros resultados. Esto puede ser explicado por el bajo rendimiento que obtuvimos de la ECAR, en la localización de las glándulas patológicas. Ahora bien, en dicho estudio se concluye que la ECC no aporta más información en el estudio topográfico del HPTP. En contraposición, nuestros resultados sugieren que la ECC podría identificar los casos de adenomas bilaterales, que fueron confirmados anatomopatológicamente.

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio está el apropiado espectro de la muestra en el contexto clínico del HPTP, incluyendo pacientes con la presentación habitual de enfermedad, incluso, pacientes con alta prevalencia de enfermedad tiroidea nodular coexistente, así como también el tener un tamaño de muestra comparable con tres estudios publicados referentes al uso de la ECC en el estudio del HPTP ^[53] ^[70] ^[71] ^[75].

La presencia de enfermedad tiroidea coexistente se ha asociado con el aumento del número de falsos positivos ^[26], llegando a un 22% de falsos positivos en pacientes con enfermedad tiroidea benigna y hasta un 45% en pacientes con enfermedad tiroidea maligna concomitante ^[76]. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos dicha asociación ni tampoco tuvimos falsos positivos.

Nuestro estudio no fue diseñado para evaluar a los pacientes con HPTP persistente o recurrente. No obstante, sí se contempló la enfermedad multiglandular, encontrándose en 6.8% de nuestros casos, donde la ECC acertó en el diagnóstico.

Por otra parte, es importante resaltar que el éxito quirúrgico en nuestro trabajo fue del 100%, dado que en todos los pacientes se resecó la glándula paratiroidea patológica. Esto está acorde con la extensa experiencia de nuestros cirujanos en patología cervical. De esta forma, no calculamos la especificidad de las pruebas (ausencia de verdaderos negativos), probablemente justificado por un diagnóstico prequirúrgico certero y confirmado de HPTP, asociado con una indicación quirúrgica evidente que disminuyó la probabilidad de verdaderos negativos en la anatomía patológica.

Además, durante nuestro estudio no se presentaron efectos adversos con el uso del medio de contraste sonográfico, siendo una prueba segura para los pacientes y bien tolerada.

Como limitaciones de nuestro estudio consideramos el haber sido realizada la ECC por un solo radiólogo sin contar con una reevaluación por otro observador experto y el haber utilizado dos técnicas gammagráficas durante el mismo.

En relación con el primer punto, es importante recalcar que la ECC es una técnica relativamente nueva, con limitada difusión clínica y con poca trayectoria en el campo de la patología tiroidea y paratiroidea; por ello, son relativamente pocos los facultativos con una amplia curva de aprendizaje con este procedimiento. Además, su uso requiere equipos de ultrasonografía más sofisticados y un software específico capaz de realizar un análisis cuantitativo, que lo limita su disponibilidad.

En cuanto al segundo punto, la técnica gammagráfica más utilizada en el ámbito clínico internacional es la de doble fase, con la que evaluamos el 90% de nuestros pacientes. Existen datos variables referentes al rendimiento de estas dos técnicas en el diagnóstico topográfico de los pacientes con HPTP, desde un comportamiento similar hasta mejor sensibilidad de la gammagrafía con sustracción ^[77] ^[78]. Dado que fueron muy pocos los pacientes evaluados con la gammagrafía de sustracción (3 pacientes), pensamos que el impacto sobre nuestros resultados fue escaso, si bien, pudieran ser útiles estudios comparativos entre ambas pruebas en nuestro hospital.

Dentro de los aspectos que no se han podido esclarecer en este trabajo está el comportamiento de la ECC en los casos de hiperplasia glandular dado que todos los resultados de anatomía patológica fueron informados como adenoma paratiroideo. Esta situación también ha sido referida en la literatura, como en el estudio de Gergel ^[79] donde 80 mujeres con HPTP fueron sometidas a una paratiroidectomía sin encontrar en ningún caso un hallazgo de hiperplasia glandular.

En nuestra opinión, los hallazgos obtenidos con la ECC pueden contribuir a aclarar ciertos aspectos para tener en cuenta de cara a un mejor abordaje clínico de los pacientes con HPTP que serán intervenidos quirúrgicamente:

- La ECC podría esclarecer la sospecha de una enfermedad multiglandular, permitiendo brindar una mayor información al cirujano de cara la planificación de la intervención afrontándola con mayor seguridad y evitando la necesidad de una reexploración posterior.
- Así mismo, esta técnica facilita la diferenciación entre ganglios linfáticos y glándulas paratiroides patológicas basado en su comportamiento de captación del contraste. Esto podría contribuir a evitar, en muchos casos, procedimientos innecesarios como la punción aspiración de lesiones sospechosas o resultados falsos positivos.
- La información de la ECC es complementaria a la brindada por las otras técnicas de imagen.

La gran variabilidad entre los estudios publicados hasta el momento respecto a los resultados de las diferentes técnicas de imagen, producto de la diversidad en los diseños de los estudios, criterios diagnósticos y de imágenes realizadas, no permiten generalizar los resultados. Es evidente que son necesarios estudios multicéntricos que incluyan centros con experiencia en ECC, para evaluar la reproducibilidad y fiabilidad de nuestros resultados e incluso contemplar el uso de la ECC en otro espectro de pacientes con HPTP.

Dado que en el contexto clínico del HPTP hay dos escenarios que representan un reto para el facultativo: la enfermedad multiglandular y el HPTP persistente o recurrente, sería interesante plantear su uso en este tipo de pacientes.

Recientemente fue publicado un estudio de 42 pacientes con niveles de PTH mayores de 250 mg/dl estudiados con la ECC y estratificados en 3 grupos según los valores de PTH, con el fin de describir la captación y lavado del contraste según la severidad del hiperparatiroidismo (definido por niveles de

PTH). Se encontró que existen diferencias significativas entre la caracterización ecográfica y la severidad de la enfermedad^[80].

De la misma forma, es preciso plantearse estudios para valorar la eficiencia (coste- efectividad) de esta nueva técnica en nuestro medio, si bien en el estudio de Agha^[53] mostró que la ECC era más coste-efectiva que la RM y la gammagrafía.

Finalmente, es importante reconocer que es necesario seguir consolidando la curva de experiencia en la ECC cervical en nuestro hospital, lo que nos permitiría ampliar el número de pacientes estudiados y confirmar nuestros resultados.

9. CONCLUSIONES

1. La enfermedad nodular tiroidea es una patología muy prevalente en los pacientes con HPTP y su estudio sincrónico debe tenerse en cuenta antes de contemplar la paratiroidectomía.
2. La ECC no es inferior en sensibilidad a la gammagrafía paratiroidea, técnica que es considerada en la mayoría de casos dentro de la primera línea de estudio topográfico.
3. La ECC tiene un comportamiento similar en la detección de lesiones paratiroideas únicas al de la ECAR.
4. La ECC puede facilitar la detección de adenomas dobles comparada con la gammagrafía paratiroidea y la ECAR.
5. El principal beneficio de la ECC es la caracterización del flujo vascular en la lesión estudiada, lo que permite diferenciar los adenomas paratiroideos de las adenopatías.
6. En nuestro estudio topográfico del HPTP, la combinación de la gammagrafía paratiroidea y ECC, brinda mayor precisión en la localización de la glándula patológica.
7. No hemos encontrado asociaciones significativas entre el tamaño de la lesión paratiroidea y la positividad o negatividad del resultado de las pruebas de imagen.
8. La enfermedad multiglandular disminuyó la sensibilidad de la gammagrafía tiroidea.

9. A pesar de la alta prevalencia de enfermedad nodular tiroidea en nuestro estudio, no encontramos asociación entre su presencia y un mayor número de falsos positivos en las técnicas de imagen.
10. Si bien fueron pocos los casos con antecedente de cirugía cervical, este no se asoció con los resultados de la gammagrafía, ECAR ni ECC.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO 1: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES

Título del proyecto de investigación:

Utilidad de la Ecografía con contraste en la localización de lesiones paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Investigadores responsables: Dra. Paola Parra Ramírez y Dra. Beatriz Barquiel Alcalá

▪ INTRODUCCIÓN

Este documento contiene información sobre un proyecto de investigación en el que se le ha propuesto participar. Trata de estudiar la utilidad de una prueba diagnóstica en la localización de lesiones en las glándulas paratiroides en pacientes con Hiperparatiroidismo primario (elevación del calcio sérico y de la hormona paratiroidea).

- **Lea detenidamente la información que a continuación le detallamos, consulte con quién crea necesario y pregunte cualquier duda.**
- **Su participación en el estudio sólo es posible si entiende perfectamente el objetivo, justificación, procedimientos, riesgos y derechos contemplados en esta hoja de información.**

▪ JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Se le invita a participar en este estudio porque el resultado de sus pruebas indica que padece un Hiperparatiroidismo primario.

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad frecuente que requiere completar su estudio mediante pruebas de imagen de las glándulas paratiroides, incluyendo la gammagrafía paratiroidea y la ecografía cervical entre otras. En algunas ocasiones dichas pruebas pueden fallar en la identificación de alteraciones de estas glándulas. Recientemente se ha encontrado que la ecografía con contraste tiene una mejor capacidad de detección de dichas lesiones.

Se le propone participar en este estudio cuyo objetivo es evaluar la efectividad la ecografía con contraste usando SonoVue® (medio de contraste), en la localización de lesiones paratiroides en pacientes con Hiperparatiroidismo primario.

▪ **CARACTERÍSTICAS DE SU PARTICIPACIÓN**

Su participación en este estudio es voluntaria y si decide no participar usted no tendrá ningún perjuicio con respecto a los cuidados médicos que requiera. Si usted está participando y a lo largo del estudio decide retirar su consentimiento tampoco sufrirá ningún perjuicio en los cuidados médicos que precise. Asimismo, los pacientes podrán ser retirados del estudio, sin su consentimiento, si el investigador considera que es preferible para su salud o bienestar.

Es posible que de su participación en este estudio usted no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, otros pacientes podrían beneficiarse de los resultados que se puedan obtener.

Su participación en el estudio se llevará a cabo de la siguiente manera:

Inicialmente se le realizará una historia clínica y un estudio completo de analítica para comprobar el diagnóstico del hiperparatiroidismo. De confirmarse el diagnóstico, vamos a realizarle las pruebas de imagen habituales que son dos: una gammagrafía y una ecografía del cuello. El estudio consiste en que a la ecografía de rutina se le va a añadir un medio de contraste.

La gammagrafía es una prueba de medicina nuclear que valora la función de las paratiroides mediante la administración de un radiofármaco por una vena periférica. La prueba suele hacerse en un tiempo de 60 minutos aproximadamente. La ecografía cervical es una técnica de radiodiagnóstico que permite visualizar las estructuras del cuello por medio de ondas sonoras. En la ecografía con contraste, se realiza la misma técnica anterior, pero se añade un medio de contraste “SonoVue®” por una vena del antebrazo. La ecografía suele hacerse en un tiempo de unos 15 minutos. Añadir contraste prolonga el tiempo de la ecografía en unos 5 minutos.

Posteriormente continuará el seguimiento con el equipo investigador quien le explicará los resultados de las pruebas y el tratamiento más adecuado.

Toda la información del estudio se manejará con la más estricta garantía de confidencialidad. Los datos estarán codificados y solamente los investigadores y el Comité de Ética en la Investigación Clínica del Hospital La Paz tendrán acceso a ellos, según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal. Igualmente, se garantizan el cumplimiento de los derechos ARCO (acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos personales).

RIESGOS

Se han publicado los siguientes efectos adversos con el “SonoVue”: dolor de cabeza, enrojecimiento facial, náuseas, picores, sensación de calor con una frecuencia de 1 por cada 1000 pacientes.

El efecto adverso más importante es la reacción alérgica (urticaria, edema facial, reacción anafiláctica) al medio de contraste, que, sin embargo, es muy poco frecuente, presentándose en 1 de cada 7000 ecografías.

INFORMACIÓN

Cualquier nueva información referente a la ecografía con contraste que se descubra mientras dure la participación, será debidamente comunicada y se dará la oportunidad de interrumpir el estudio.

RESPONSABLES DEL ESTUDIO

Los investigadores responsables del estudio son las doctoras Paola Parra Ramírez y Beatriz Barquiel Alcalá, médicas endocrinólogas pertenecientes al servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario La Paz. En caso de dudas sobre el estudio o sus derechos, podrá contactar con los investigadores en el teléfono 917277100.

El proyecto contará con la colaboración de los servicios de Medicina Nuclear y Radiología del Hospital Universitario La Paz.

PUBLICIDAD DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos podrán ser publicados en revistas científicas, presentados en congresos médicos, siempre manteniendo la confidencialidad de los datos personales de los participantes.

REVISIÓN ÉTICA

El protocolo del estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz.

Firma del Paciente

Por el Equipo Investigador

Nombre

Dr/a.

Fecha:

Fecha:

10.2 ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto de investigación:

Utilidad de la Ecografía con contraste en la localización de lesiones paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Investigadores responsables: Dra. Paola Parra Ramírez y Beatriz Barquiel Alcalá.

Yo (nombre y apellidos)

.....
.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.


FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA:

FECHA:

10.3 ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO ECOGRAFÍA CON CONTRASTE

 <p>Hospital Universitario La Paz Hospital de Cantoblanco Hospital Carlos III Comunidad de Madrid</p> <p>Paseo de la Castellana, 261 28046 MADRID ☎ 91 727 70 00</p>	<p align="center">ETIQUETA (EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)</p> <p>NOMBRE:</p> <p>PROCEDENCIA(CAMA) : NHC :</p> <p>FECHA :/...../..... GÉNERO :</p>
<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO IDENTIFICACIÓN: G-RAD-056</p>	<p>SERVICIO DE RADIODIAGNÓSTICO</p>
<p>PROCEDIMIENTO: ECOGRAFÍA CON CONTRASTE ECOGRÁFICO INTRAVENOSO.</p>	
<p align="center">¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<p>1. Descripción del procedimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> En qué consiste: en la realización de una ecografía utilizando un contraste intravenoso. Cómo se realiza: se realiza en ayunas; deberá seguir la preparación que recomiende su médico, así como avisar de posibles alergias medicamentosas, enfermedades cardiopulmonares, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia. <p>Procedimiento:</p> <ol style="list-style-type: none"> Con el paciente habitualmente en decúbito (acostado sobre su espalda) se obtiene un acceso venoso periférico, generalmente en el miembro superior. Se procede entonces a la administración por vía intravenosa de un contraste ecográfico que alcanzará por vía sanguínea la zona que nos interesa analizar. Posteriormente se realiza una ecografía convencional para visualizar la zona que nos interesa analizar en cualquier órgano <ul style="list-style-type: none"> Cuánto dura: entre 10 y 20 minutos. <p>2. Qué objetivos persigue: analizar lesiones en una zona concreta del organismo.</p>	
<p align="center">¿QUÉ RIESGOS TIENE?</p>	
<p>1. Riesgos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los derivados de la canalización de una vía periférica (los más frecuentes son dolor o hematoma en el sitio de punción o aparición de flebitis). Los derivados del uso del contraste ecográfico intravenoso (cefalea, náuseas, dolor o alteraciones cutáneas en la zona de inyección, mareo, visión borrosa, dolor abdominal, dolor torácico, prurito, reacciones de hipersensibilidad a alguno de los componentes del contraste). Ocasionalmente pueden ser graves y requerir tratamiento médico o quirúrgico, así como un mínimo riesgo de mortalidad. <p>Así mismo puede aparecer otra complicación no especificada, ya que en toda intervención quirúrgica o el periodo postoperatorio se pueden presentar problemas y/o complicaciones no previsibles, o bien pueden ser necesarios cambios sobre lo previsto durante el curso de la intervención.</p> <p>2. Riesgos personalizados:</p> <p>Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones</p> <p>Existen riesgos relacionados con circunstancias personales específicas: POR TANTO, DEBE SER NOTIFICADO DE INMEDIATO, ANTES DEL INICIO DEL PROCEDIMIENTO.</p> <p>3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:</p> <p>Llegar al diagnóstico de la enfermedad e instaurar el tratamiento oportuno.</p>	
<p align="center">¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?</p>	
<p>Existen otras formas de estudiar la lesión, como la resonancia magnética, el TC (scanner) o la punción de la lesión con control radiológico. No obstante, la ecografía con contraste es, inicialmente, la forma más rápida, rentable y de más bajo riesgo.</p>	

07.00

¿Nos AUTORIZA?	
<p>Por este documento solicitamos la autorización para realizarle el procedimiento y/o prueba al paciente, y usar imágenes e información de la Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. El anonimato será respetado.</p>	
DECLARACIONES Y FIRMAS	
<p>Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.</p> <p>Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 de 13 de diciembre se informa que los datos del paciente serán objeto de tratamientos e incorporados a ficheros del Servicio Madrileño de Salud y de la Gerencia del Hospital con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Solo podrán ser cedidos a organismos autorizados. Podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Gerencia del Hospital.</p>	
1. Relativo al paciente:	
D./D.ª	con D.N.I.
<p>He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha intervención por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.</p> <p>Sé que estoy siendo atendido en un Hospital Universitario. Autorizo SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> para utilizar material gráfico o biológico resultado de la intervención, el cual puede ser susceptible de ser almacenado y usado, con fines docentes y científicos.</p>	
Firma del paciente	Fecha:/...../.....
2. Relativo al médico que solicita:	
<p>Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.</p>	
Firma del médico	Fecha:/...../.....
3. Relativo al médico que realiza:	
<p>Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.</p>	
Firma del médico	Fecha:/...../.....
4. Relativo a los familiares y tutores:	
<p>El paciente D./D.ª. no tiene capacidad para decidir en este momento.</p> <p>D. /D.ª. con D.N.I. y en calidad de he sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.</p>	
Firma del tutor o familiar	Fecha:/...../.....
5. Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del Consentimiento Informado:	
<p>D./D.ª. con D.N.I.</p> <p>He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la intervención, por lo que manifiesto que NO doy mi Consentimiento para someterme a la realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior. Deseo hacer las siguientes observaciones</p>	
Firma del paciente	Fecha:/...../.....
6. Relativo a la RENUNCIA al Derecho de Información:	
<p>D./D.ª. con D.N.I.</p> <p>Pongo de manifiesto que, por razones personales, renuncio al derecho de información que me corresponde como paciente y expreso mi deseo de no recibir información, en el momento actual, sobre el proceso de mi enfermedad sin que ello implique que no pueda dar mi consentimiento para someterme a la realización de esta intervención, tal como he prestado y firmado en el apartado 1.</p>	
Firma del paciente	Fecha:/...../.....
07.00	

10.4 ANEXO 4: INFORME DEL COMITÉ ÉTICO



INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Paola Parra Ramírez del Servicio de Endocrinología del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **"UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CONTRASTADA EN LA LOCALIZACIÓN DE LESIONES PARATIROIDES EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO"**, código HULP: PI-1555

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora Paola Parra Ramírez del Servicio de Endocrinología del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 30 de Septiembre de 2013



Firmado:
Don Antonio Gil Aguado

11. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Adami S, Marcocci C, Gatti D. «Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe.» *J Bone Miner Res.* 2002;17(Suppl 2):N18-N23.
- [2] Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. «Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK.» *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(4):485-493.
- [3] Fraser WD. «Hyperparathyroidism.» *Lancet.* 2009;374(9684):145-158.
- [4] Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DL, Jacobs T, Sane E, Siris E et al. «The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years.» *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:3462-3470.
- [5] Cipriani C, Biamonte F, Costa Ag, Zhang C, Biondi P, Diancinti D et al. «Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology.» *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1309-1315.
- [6] Pepe J, Cipriani C, Sotano C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. «Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review.» *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):R297-R308.
- [7] Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilizikian JP. «A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery.» *N Engl J Med.* 1999 341(17):1249-1255.
- [8] Martínez G, Guadalix S, Hawkins F. «Hiperparatiroidismo primario normocalcémico un problema en aumento.» *Med Clin (Barc).* 2013;141(3):125-129.

- [9] Sheb W, Duren M, Morita R, Higgings C, Duh QY, Siperstein AR, Clark OH. «Reoperation of persistent o recurrent primary hyperparathyroidism.» *Arch Surg*. 1996;131(8):861-867.
- [10] Noussios G, Anagnostis P, Natsis K. «Ectopic parathyroid glands and ther anatomical, clinical and surgical implications.» *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(10):604-610.
- [11] Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, Tonelli F. «The surgical management of asyntomatic primary hyperparathyroidism: proccedings of the fourth international workshop.» *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3595-3606.
- [12] Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr .«Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism:summary statement from the fourth international workshop.» *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-3569.
- [13] Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Bandti C, Viccica G, et al. «Surgery or survellance for asyntomatic primary hyperparathyroidism:a prospective ramdomiced clinical trial.» *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(8):3114-3121.
- [14] Rolighed L, Vestergaard P, Heickendorff L, Sikjaer T, Rejnmark L, Mosekilde L, Christiansen P. «BMD improvements after operation for primary hyperparathyroidism.» *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(1):113-120..
- [15] Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E et al.«Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism.» *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3213-3220.
- [16] Lundstam K, Heck A, Mollerup C, Godang K, Baranowski M, Pernow Y. Group SIPH. «Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism.» *J*

Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1359-1367.

- [17] Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB et al. «Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism.» *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(3):729-734.
- [18] Yeh MW, Zhou H, Adams AL, Utuarte PH, Li N, Liu IL, Haigh PI. «The relationship of parathyroidectomy and bisphosphonates with fracture risk in patients with hyperparathyroidism: an observational study.» *Ann Intern Med.* 2016;164(11):715-723.
- [19] Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Strump D, Burbank N et al. «Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. » *Ann Surg.* 2005;424(5):642-650.
- [20] Choyu FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. «Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism.» *Surgery.* 1995; 117(1):18-25.
- [21] Kristoffersson A, Bostrom A, Soderberg T. «Muscle strength is improved after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. ». *Br J Surg.* 1992;79(2):165-168.
- [22] Callender GC, Udelsman R. «Surgery for primary hyperparathyroidism.» *Cancer.* 2014;120(23):3602-3616.
- [23] Laird AM, Libutti SK. «Minimally invasive parathyroidectomy versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism.» *Surg Oncol Clin N AM.* 2016;25(1):103-118.
- [24] Udelsman R. «Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism.» *Ann Surg.* 2002;235(5):665-670.
- [25] Udelsman R, Lin Z, Donovan P. «The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism.» *Ann Surg.* 2011;253(3):285-291.

- [26] Sidhu S, Neill AK, Russell CF. «Long-term outcome of unilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism due to presumed solitary adenoma.» *World J Surg.* 2003;27(3):339-342.
- [27] Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan MH, Ko GT, Lo KW, Cockram CS. «Alendronate in primary hyperthyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.» *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;88(2):581-587.
- [28] Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misiorowski W et al. «Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery.» *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):527-535.
- [29] Schwarz P, Body JJ, Cáp J, Hofbauer LC, Farouk M, Gessl A et al. «The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patient with primary hyperparathyroidism in clinical practice.» *Eur J Endocrinol.* 2014; 141(6):727-735.
- [30] Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. «Parathyroid localization and implications for clinical management.» *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):902-912.
- [31] Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. «Parathyroid Imaging: Technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism.» *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1706-1715.
- [32] Bentrem DJ, Angelos P, Talamonti MS, Nayar R. «Is preoperative investigation of the thyroid justified in patients undergoing parathyroidectomy for hyperparathyroidism?» *Thyroid.* 2002;12(12):1109-1112.
- [33] Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, Dackiw AP, Zeiger MA. «Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy.» *Surgery.* 2008;144(6):862-868.

- [34] Johnson NA, Carly SE, Tublin ME. «Parathyroid imaging.» *Radiol Clin North Am.* 2011; 49(3):489-509.
- [35] Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. «Surgeon performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism.» *J Am Coll Surg.* 2006;202(1):18-24.
- [36] Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. «Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m) technetium sestamibi scintigraphy.» *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(2):241-249.
- [37] Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr .«A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003.» *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132(3):359-372.
- [38] Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. «Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism.» *Surgery.* 2004;136(4):872-880.
- [39] Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr .«Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas.» *AJR.* 1998;171(3):819-823.
- [40] Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lamert R. «Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium 99m-sestamibi (double-phase study). » *J Nucl Med.* 1992;33(10):1801-1807.
- [41] Civelek A, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. «Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism.» *Surgery.* 2002;131(2):149-157.
- [42] Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. «Technetium

- 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas.» *Surger*. 2000;128(1):29-35.
- [43] Jones JM, Russell CF, Ferguson WR, Laird JD. «Preoperative sestamibi-technetium subtraction scintigraphy in primary hyperparathyroidism: experience with 156 consecutive patients.» *Clin Radiol*. 2001;56(7):556-559.
- [44] Madorin CA, Owen R, Coakley B, Lowe H, Nam KH, Weber K et al. «Comparison of radiation exposure and cost between dynamic computed tomography and sestamibi scintigraphy for preoperative localization of parathyroid lesion.» *JAMA Surgery*. 2013;148(6):500-503.
- [45] Loberboym F, Minski I, Macabdiof S, Nocolov G, Schachter P. «Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma.» *J Nucl Med*. 2003;44(69):904-908.
- [46] Vázquez BJ, Richards ML. «Imaging of the thyroid and parathyroid glands.» *Surg Clin North Am*. 2011;91(1):15-32.
- [47] Van Dalen A, Smit CP, Van Vroonhoven TJ, Burger H, de Lange EE. «Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT.» *Radiology*. 2001; 220(3):631-639.
- [48] Starker LF, Mahajan A, Brorklund P, Sze G, Udelsman R, Carling T «4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism.» *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1723-1728.
- [49] Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD et al. «Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography.» *Surgery*. 2006;140(6):932-940.
- [50] Mahajan A, Starker LF, Ghita M, Udelsman R, Brink JA, Carling T. «Parathyroid four-dimensional computed tomography: evaluation of

- radiation dose exposure during preoperative localization of parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism.» *World J Surg.* 2012;36(6):1335-1339.
- [51] McDermott VG, Fernández RJ, Meakem TJ 3rd, Stolpen AH, Spritzer CE, Geftter WB. «Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection.» *AJR.* 1996; 166(3):705-710.
- [52] Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. «Comparison between MR imaging and 99Tc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism.» *Radiology.* 2001; 218(3):783-90.
- [53] Agha A, Hornung M, Rennert J, Uller W, Lighvani H, Schlitt HJ, Jung E. «Contrast-enhanced ultrasonography for localization of pathologic glands in patients with primary hyperparathyroidism.» *Surgery.* 2012; 151(4):580-586.
- [54] Hornung M, Jung EM, Stroszczynski C, Schlitt HJ, Agha A. «Contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) using early dynamic in microcirculation for localization of pathological parathyroid glands: ¿first-line or complimentary diagnostic modality?» *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;49(1-4):83-90.
- [55] Agha A, Hornung M, Stroszczynski C, Schlitt HJ, Jung EM. «Highly efficient localization of pathological glands in primary hyperparathyroidism using contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in comparison with conventional ultrasonography.» *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(5):2019-2025.
- [56] Finisterra.com, Metodología de la Investigación [Sede Web]. La Coruña:Finisterra.com; 1996-[actualizada el 1 de diciembre de 2010; acceso 1 octubre 2013]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/>.

- [57] Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. «The diagnosis of osteoporosis.» *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-1141.
- [58] Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. «Quick Intraoperative Parathyroid Hormone Assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome.» *World J Surg* . 2004;28(12):1287-1292.
- [59] Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. «Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity and potential economic impact in a community.» *N Engl J Med.* 1980;302(4):189-193.
- [60] Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP et al. «Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS.» *Ultraschall Med.* 2013; 34(1):11-29.
- [61] Cantisani V, Bertolotto M, Weskott HP, Romanini L, Grazhdani H, Passamonti M et al. «Growing indications for CEUS: The kidney, testis, lymph nodes, thyroid, prostate, and small bowel.» *Eur J Radiol.* 2015; 84(9):1675-1684.
- [62] Yen MW, Iturte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A et al. «Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population.» *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-1129.
- [63] Mazeh H, Sippel RS, Chen H. «The role of gender in primary hyperparathyroidism: same disease, different presentation.» *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2958-2962.
- [64] Ryan S, Courtney D, Moriariu J, Timon C. «Surgical management of primary hyperparathyroidism.» *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;247(12):4225-4232.
- [65] Mazeh H, Chen H, Leverson G, Sippel RS. «Creation of a "Wisconsin index"

- nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy.» *Ann Surg.* 2013; 257(1):138-141.
- [66] Yao M, Jamieson C, Blend R. «Magnetic resonance imaging in preoperative localization of diseased parathyroid glands: a comparison with isotope scanning and ultrasonography.» *Can J Surg.* 1993; 36(3):241-244.
- [67] Kobylecka M, Plazinska MT, Chudzinski W, Fronczewska-Wieniawska K, Maczewska J, Bajera A et al. «Comparison of scintigraphy and ultrasound imaging in patients with primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism-own experience. » *J Ultraso.* 2017;17(68):17-22.
- [68] Krakauer M, Wieslander B, Myschetzky PS, Lundstrom A, Bacher T, Sorensen CH et al. «A prospective comparative Study of parathyroid dual-phase scintigraphy, dual-isotope subtraction scintigraphy, 4D-TC, and Ultrasonography in primary hyperparathyroidism.» *Clin Nucl Med.* 2016; 41(2):93-100.
- [69] Karakas E, Kann S, Hoffken H, Bartsch DK, Celik I, Gorg C, Pfestroff A. «Does contrast-enhanced cervical ultrasonography improve preoperative localization results in patients with sporadic primary hyperparathyroidis?» *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:64.
- [70] Mazzeo S, Caramella D, Marcocci C, Lonzi S, Cambi L, Miccoli P et al. «Contrast-enhanced color Doppler ultrasonography in suspected parathyroid lesions.» *Acta Radiol.* 2000;41(5):412-416.
- [71] Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, Boccagni P, Angelini F, Bui F. «Advantages of combined technetium-99m sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism.» *Eur J Endocrinol.* 2000; 143:755-776.
- [72] Paillahueque G, Massardo T, Barberán M, Ocares G, Gallegos I, Toro L, Araya AV. «False negative spect parathyroid scintigraphy with sestamibi in

- patients with primary hyperparathyroidism.» *Rev Med Chil.* 2017;145(8):1021-1027.
- [73] Braeuning U, Pfannenbergen C, Gallwitz B, Teichmann R, Mueller M, Dittmann H et al. «¹¹¹C-methionine PET/CT after inconclusive ^{99m}Tc-MIBI-SPECT/CT for localisation of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism.» *Nuklearmedizin.* 2015;54(1):26-30.
- [74] Scott-Coombes DM, Rees J, Jones G, Stechman MJ. «Is Unilateral Neck Surgery Feasible in Patients with Sporadic Primary Hyperparathyroidism and Double Negative Localisation.» *World J Surg.* 2017;41(6):1494-1499.
- [75] Uller W, Jung EM, Hornung M, Ross C, Jung W, Schlitt HJ et al. «Evaluation of pathologic parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism using conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound.» *Clin Hemorheol Microcir.* 2011;48(1):95-103.
- [76] Onkendi EO, Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Peller PJ, Grant CS. «Thyroid cancer detection with dual-isotope parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism.» *Ann Surg Oncol.* 2012;19(5):1446-1452.
- [77] Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS. «Comparision of parathyroid imaging with technetium-99-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99-sestamibi and technetium-99m-sestamibiSPECT.» *J Nucl Med.* 1997; 38(6):834-839.
- [78] Neumann Dr, Esselstyn CB Jr, Go RT, Wong CO, Rice TW, Obuchowski NA. «Comparison of double-phase ^{99m}Tc-sestamibi with ¹²³I-^{99m}Tc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism.» *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(6): 1671-1674.
- [79] Gergel M, Brychta I, Vician M, Olejnik J. «Primary hyperaparthyreosis: ¿is concordant sonography and scintigraphy really so important?» *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(10):649-652.
- [80] Liang XX, Li F, Gao F, Liu Y, Qiao XH, Zhang Z, Du LF. «The Value of the

Model and Quantitative Parameters of Contrast-Enhanced Ultrasound in Judging the Severity of SHPT.» *Biomed Res Int.* 2016; 2016:1-5.